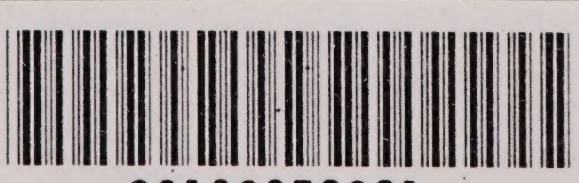
25F



22102079291

Med
K11291

Ueber

PTOMAINE

von

CHEMICAL SOCIETY
BURLINGTON HOUSE, W.

Professor Dr. L. Brieger,

Assistent der ersten med. Universitäts-Klinik in Berlin.

Berlin, 1885.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 68.

95400
2255
14800006

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll. welMOmec
Call
No. QU

Herrn Dr. Th. v. Frerichs,

Wirklichem Geheimen Ober-Medicinalrath und Professor

hochachtungsvoll

gewidmet

vom Verfasser.

Das medicinische Denken und Forschen betrachtet es gegenwärtig als seine Hauptaufgabe, jene dunklen und gefährlichen Kräfte aufzudecken, durch deren geheimnissvolles Walten alle jene Umwälzungen im Organismus der Menschen und Thiere sich vollziehen, welche die Functionen desselben mehr oder weniger verändern oder gar völlig aufheben. Die Klarlegung der Krankheitsursachen ist demgemäss die Parole der wissenschaftlichen Bestrebungen der gegenwärtigen Medicin. Und zwar mit Recht. Vermag man erst das ätiologische Moment einer jeden Krankheit in greifbare Gestalt zu bringen, so wird es auch nicht ausbleiben, dass weitere Untersuchungen Mittel an die Hand geben werden, um jene Krankheitserreger unschädlich zu machen. Gelingt es erst, ausserhalb des Organismus die Natur der Krankheitsträger genau zu erforschen, so ist man vielleicht nicht mehr fern dem Zeitpunkte, wo man, nach Art des Chemikers, im Reagensglas prüfen wird, welche Einflüsse es sind, die zur Vernichtung der Krankheitskeime ins Feld geführt werden müssen.

Es verbreitet sich gegenwärtig mehr und mehr jene Anschauung, welche für die grosse Mehrzahl der bekannten Krankheiten parasitäre Wesen als Urheber derselben anspricht. Und hier sind es die Experimente Pasteur's und vor Allem die Untersuchungen und fundamentalen Methoden

so grossen Mengen im Organismus gebildet, dass man ihnen für irgend welche Krankheitsäusserungen die Verantwortung aufbürden könnte.

Man glaubte infolgedessen jene Erscheinungen auf das Auftreten alkaloidähnlicher Körper zurückführen zu müssen; besonders wurde von Seiten der Gerichtsärzte und Gerichtschemiker eine Reihe von Beobachtungen bekannt gegeben, welche die Bildung derartiger Substanzen im thierischen Organismus wahrscheinlich machten. Husemann, Gussenbauer, Gräbner und neuerdings Kobert haben sich der Mühe unterzogen, das darauf bezügliche Material zu sammeln und geordnet dem medicinischen Publikum vorzulegen. Aus diesen Zusammenstellungen kann man ersehen, eine wie umfangreiche Literatur über diesen Gegenstand existirt. Bei der Durchsicht derselben wird aber Jedermann bald klar werden, dass kein Gebiet der medicinischen Forschung bis in die neueste Zeit hinein so verwirrt und so arm an thatsächlichen Ergebnissen ist als Gebiet der sogenannten Fäulniss- oder Cadaveralkaloide.

Mittelst der verschiedenen Erschöpfungsmethoden aufgenommene Extracte, zuweilen minimalste zur chemischen Individualisirung nicht ausreichende Mengen toxisch und nicht toxisch wirkender, krystallinischer Substanzen wurden dem ärztlichen und chemischen Publikum unterbreitet, niemals aber ein chemisch reiner, wohl zu charakterisirender Körper dargestellt, wie es die exacte Forschung vorschreibt.

Eine wirkliche Geschichte der Ptomaine, wie ich die basischen Fäulnissproducte gemäss der Tradition nenne, datirt eigentlich erst von der epochemachenden Arbeit Nencki's her. Trotzdem muss auch das vor dieser Arbeit angesammelte publicistische Ma-

terial hier berührt werden, um die Wichtigkeit und Nothwendigkeit einer eingehenden exacten Bearbeitung dieses Gebietes für die medicinische und chemische Praxis vor Augen zu führen. In erster Linie ist es, wie bereits Husemann und Dragendorff betonen, für den Gerichtschemiker von fundamentaler Bedeutung, genaue Kenntniss von den Eigenschaften und der Zusammensetzung der bei der Fäulniss sich bildenden basischen Producte zu besitzen, um dieselben mit absoluter Sicherheit von den von aussen eingeführten Alkaloiden unterscheiden zu können. Ich verweise hier nur auf die von italienischen (cfr. Selmi, Ciotto) und deutschen (cfr. Otto, Schwarzenbach und Aebi, Th. und A. Husemann) Autoren citirten Criminalprocesse, bei denen die Unsicherheit bei der Differenzirung von Fäulnissbasen und pflanzlichen Alkaloiden, unter Zugrundelegung der einander schroff gegenüber stehenden Gutachten der Experten, leicht Veranlassung zu Justizmorden hätte geben können. Aber auch für die Pathologie und Toxicologie ist eine Klärung dieses dunklen Gebietes von eminenter Tragweite, nicht blos in Hinblick auf die oben berührten Gesichtspunkte. Viele der wechselvollen Erscheinungen bei Erkrankungen durch Wunden, sowie jene eigenthümlichen Symptomencomplexe, welche nach dem Genusse verdorbener Nahrungsmittel auftreten, lassen nur die Annahme einer Intoxication zu.

Für diese Theile der Krankheitslehre wird sich demnach erst dann volles Verständniss eröffnen, wenn wir deren Urheber d. h. die chemischen Fäulnissstoffe kennen gelernt haben werden.

Das Verdienst, ein chemisches putrides Gift zuerst in

Händen gehabt zu haben, gebührt Panum. Und zwar scheint dieser Forscher mit einer chemisch ziemlich reinen Substanz experimentirt zu haben. Dieselbe war hinsichtlich ihrer Wirksamkeit dem Schlangengift und dem Curare zu vergleichen, wurde beim Kochen und Eindampfen nicht zerstört, war löslich in Wasser, unlösslich aber in absolutem Alkohol; bemerkenswerth ist noch, dass diese Substanz heftige Entzündung der Dünndarmschleimhaut hervorrief.

C. O. Weber, Hemmer, Schweninger, Stich und Thiersch schlossen aus ihren Untersuchungen ebenfalls, dass das putride Gift chemischer Natur sei, ohne aber Versuche zur Isolirung desselben je unternommen zu haben.

Unter der Bezeichnung „animalisches Chinoidin“ beschreiben dann Bence Jones und Dupré eine nicht krystallinische Substanz, welche sie durch Ausschütteln mittelst Aether aus alkalisch gemachten, faulen Organbestandtheilen von Menschen und Thieren, besonders aus der Leber, gewonnen haben; die schwefelsaure Lösung derselben zeigte dieselbe blaue Fluorescenz wie Chinin — daher die oben gewählte Benennung — und gab mit den gebräuchlichen Fällungsmitteln der Alkaloide Niederschläge.

Die Versuche Bergmann's und seiner Schüler, die putriden Gifte zu isoliren, misslangen, und auch im Verein mit Schmiedeberg gelang es diesem Forscher aus faulender Hefe nur eine sehr geringe Menge krystallinischer Substanz zu gewinnen, welche auf Hunde und Frösche toxisch wirkte und darum von Schmiedeberg und Bergmann „Sepsin“ genannt wurde.

Mittelst des Otto-Stas'schen Verfahren isolirten dann im Jahre 1869 Zuelzer und Sonnenschein aus mace-

rirten Leichen, sowie aus Fleischaufgüssen, die 5—6 Wochen bei ca. 25° C. faulten, in minimalen Mengen eine krystallinische Substanz, die Alkaloidreaction zeigte und in ihren physiologischen Eigenschaften sich ähnlich verhielt wie das Atropin, indem dieselbe die Pupillen erweiterte, Lähmungen der Darmmusculatur und Steigerung der Herzthätigkeit herbeiführte. Nach dem gleichen Verfahren stellten Rörsch und Fasbender nicht nur aus alkalisch gemachten, sondern auch aus angesäuerten Leichenbestandtheilen durch Aetherausschüttelung einen nicht krystallinischen Körper dar, welcher dem Digitalin ähnliche Eigenschaften zeigte.

Zur gleichen Zeit isolirte Schwanert aus den Unterleibsorganen einer Leiche bei einer gerichtlich-chemischen Expertise ein Oel mit starkbasischen Eigenschaften, welches gleichwie Propylamin roch. Dasselbe Oel erhielt er auch aus den Abdominalorganen einer Leiche, welche er 16 Tage hindurch bei 30° C. unter Luftzutritt hatte faulen lassen. In frischen Leichentheilen war dieser Körper nicht nachzuweisen.

Damit übereinstimmende Beobachtungen wurden gleich nach dem Erscheinen dieser Arbeit von Dupré und Bence Jones publicirt.

Einer coniinartigen Substanz begegneten Marquardt und später Hager mehrmals, und glaubte Hager, der dieselben Septicin benannte, dass es sich um ein Gemisch von Amylamin und Caprylamin handele. Auch Gautier ist diesem flüchtigen Leichenconiin begegnet.

Bräunliche, aber nicht flüchtige Massen von coniinartiger Beschaffenheit fand L. Liebermann bei der gerichtlichen Untersuchung des Magens einer Arsenleiche. Prü-

fungen der physiologischen Wirkung dieser coniinartigen Substanzen sind niemals vorgenommen worden.

In dem seiner Zeit viel Aufsehen erregenden Vergiftungsprocesse Krebs-Brandes hatten die Gerichtschemiker aus den Leichentheilen neben dem Arsen noch einen dem Coniin ähnlichen, bei Zusatz von ätherischer Jodlösung in kleinen dunkelgrünen Nadeln krystallisirenden Körper erhalten, den Otto in seinem Gutachten als ein Fäulnissalkaloid gemäss seinen Reaktionen ansprach, und mit dem er einige Vergiftungsversuche anstellte. 7 mg. davon in einer wässrigen Lösung subcutan einem grossen Frosch injicirt, tödteten denselben augenblicklich; 44 mg. tödteten eine Taube in wenigen Minuten. Später fand Otto in faulenden Eingeweiden junger Leute wiederum einen coniinartigen Körper der sich nur durch seine schwerere Löslichkeit in Wasser und durch sein amorphes salzsaures Salz von der zuletzt erwähnten Substanz unterschied.

Daran reiht sich auch noch das von Brouardel und Boutmy nach dem Genusse einer farcirten Gans gefundene Product, welches die Reactionen des Coniin gab, sich aber dadurch von ihm unterschied, dass es bei der Behandlung mit einem Gemenge von Schwefelsäure und Kaliumbichromat keinen Geruch nach Buttersäure gab. Auch toxisch wirkte dies Product, doch ist über die Vergiftungssymptome Nichts angegeben worden.

Nach Husemann kommen eine grössere Anzahl flüssiger und flüchtiger Leichenalkaloide vor, die hinsichtlich ihres Geruches und ihrer Reactionen dem Coniin nahe stehen.

Eine mehr dem Nicotin sich nähernde, amorphe Base beschreibt Wolckenhaar, die aber nicht toxisch wirkt.

Wässrige Extracte von der Wirkung des Curare zo-

gen Morriggia und Battistini aus Leichentheilen aus, deren Giftigkeit allerdings bei wiederholten Reinigungsprocessen immer mehr und mehr sich verringerte. Den hervorragendsten Antheil an der Aufsuchung der Fäulnissalkaloide nahm Selmi, der das letzte Jahrzehnt seines Lebens diesem Gegenstande widmete. Von ihm rührt auch die Bezeichnung Cadaveralkaloide oder Ptomaine (von πτῶμα, das Gefallene, der Leichnam) her. Bei allen seinen Untersuchungen benutzte Selmi, wie fast alle bisher citirten Autoren, das Otto-Stas'sche Verfahren, und unterscheidet dieser Autor 1. Ptomaine, die aus saurer oder 2. Ptomaine, die aus alkalischer Lösung durch Aether aufgenommen werden, 3. Ptomaine, die aus alkalischer Lösung in Chloroform und 4. Ptomaine, die in Amylalkohol übergehen und endlich 5. Ptomaine, die von keinem dieser Lösungsmittel extrahirt werden. Auf diese Weise gelang es Selmi nicht krystallinische Producte zu gewinnen, die hinsichtlich ihrer Reaction und ihrer Wirkungen mit dem Morphin, Coniin, Atropin, Delphinin verwechselt werden konnten. Ausserdem beschreibt Selmi noch andere flüchtige, chemisch nicht weiter definirbare Körper, welche er aus Arsen- und Phosphorleichen entnahm. Kurze Zeit vor seinem Tode stellte Selmi aus den Fäulnissproducten des Eiweiss zum ersten Male eine krystallinische, alkaloidähnliche Substanz dar, die Fröschen gegenüber Curare ähnliche Wirkung entfaltete, über die aber weitere Angaben ausgeblieben sind.

Selmi's Untersuchungen, über welche Husemann eingehend Bericht erstattet hat, wirkten anregend auch auf andere italienische Autoren, und sind besonders bekannt geworden die Arbeiten von Brugnatelli, Zenoni und

Cortez, die in verdorbenem resp. künstlich zersetztem Mais die Gegenwart von narcotischen Giften und einer strychninartigen Base nachwiesen, welche ebenfalls mit vielen Alkaloidreagentien Niederschläge gaben.

Auch nach dem Dragendorff'schen Verfahren, mittelst Petroleumäther-, Benzin-, Chloroform-, Amylalkoholausschüttelungen aus saurer und alkalischer Lösung die Pflanzenalkaloide zu isoliren, ist nach Dragendorff, Körbrich, Gräbner die Möglichkeit der Aufnahme von Fäulnissproducten, welche Alkaloidreactionen geben, nicht ausgeschlossen. Man hat weiterhin auch noch aus frischem Hundeblut (nach Coppola), sowie aus frischem Fleisch (Guareschi und Mosso), aus den Producten der Magen- und Pancreasverdauung (Béchamp) und endlich aus menschlichem Urin (Gautier, Balduino Bocci und Schiffer) syrupöse Massen extrahirt, denen toxische Eigenschaften anhafteten, und die man ebenfalls für Ptomaine erklärte.

Eine Reihe der genannten Autoren haben sich auch bemüht, concise Unterschiedsmerkmale zwischen den Pflanzenalkaloiden und den Ptomainen aufzustellen, und geben als empfindliche Reagentien auf Ptomaine an: Jodjodwasserstoff, Jod-Jodkalium, Jodsäure, Ferricyankalium und Eisenchlorid, Phosphormolybdänsäure und Ammoniak, sowie Bromsilberpapier.

Alle die hier citirten Autoren stützen ihre Angaben über die Existenz der Leichenalkaloide oder Ptomaine auf Thierexperimente und auf Reactionen, ohne sich je der Mühe der Isolirung dieser Substanzen unterzogen zu haben, ohne je den Versuch gewagt zu haben, einen als chemisches Individuum wohl zu charakterisirenden Körper darzustellen und dessen Zusammensetzung zu erforschen. Daher die grosse

Anzahl der Leichenalkaloide, die mit allen möglichen Pflanzenalkaloiden identificirt wurden. Ueber die Glycerinextracte, mit welchen früher einige Aerzte experimentirten, lässt sich natürlich vom chemischen Standpunkte aus gar nicht discutiren.

Der Erste, welcher überhaupt ein basisches Fäulnissproduct als chemisches Individuum charakterisirte, war Nencki. Bei der Fäulniss von Gelatine erhielt er eine Base, welcher gemäss der Analyse des in schönen flachen Nadeln krystallisirenden Platinsalzes die Formel $C_8 H_{11} N$ zukam. Dieses Nencki'sche Collidin ist somit das erste Ptomain, welches in reinem Zustande dargestellt worden ist.

Das eine der neuerdings von Gautier und Étard bei der Fäulniss von Fischfleisch (Makrele) isolirten basischen Producte ist nach Nencki identisch mit seinem Collidin, während die andere Base, der diese Autoren die Formel $C_9 H_{13} N$ beilegen, wahrscheinlich isomer dem Parvolin ist. Die Angaben von Nencki, sowie die von Gautier und Étard sind somit das einzig Bemerkenswerthe, was von Thatsachen für die Geschichte der Fäulnissalkaloide vorliegt, da die Arbeiten dieser Autoren sich auf jene Mittel stützen, welche eine so exacte Wissenschaft, wie es die Chemie ist, vorschreibt.

Meine Arbeiten über Ptomaine (basische Producte der Fäulniss), welche ich vor ca. 2 Jahren begann, sind inzwischen soweit gediehen, dass nach gewissen Richtungen hin eine Abrundung dieses Gebietes von mir erzielt worden ist. Ueber einen Theil der Ergebnisse meiner Untersuchungen habe ich schon wiederholt in chemischen Zeitschriften referirt, muss dieselben aber hier eingehend berücksichtigen, um die Uebersicht über das, was ich an Thatsachen eruiren

konnte, zu erleichtern. Bevor ich aber meine eigenen Untersuchungen bespreche, muss ich vorerst noch der Arbeiten von Guareschi und Mosso gedenken, welche gleichzeitig mit den meinigen publicirt wurden.

Diese Autoren erhielten aus 5 Monate hindurch gefaultem Fibrin ein schnell verharzendes, Curare ähnlich wirkendes alkalisch reagirendes Oel, dem nach der Analyse des amorphen Platindoppelsalzes die Formel $C_{10}H_{15}N$ oder $C_{10}H_{13}N$ zugesprochen wurde. Bei der Untersuchung frischer thierischer Substanzen fanden dieselben neben Methylhydantoin ebenfalls syrupöse Massen, welche die sogenannten Ptomain-Reactionen gaben.

Auch die inzwischen erschienenen Untersuchungen von Maas und Willgerodt lassen uns über die Zusammensetzung der verschiedenen von ihnen nach dem Otto-Stasschen Verfahren isolirten giftigen, theilweise krystallinischen Substanzen im Unklaren. Bezüglich der von E. und H. Salkowsky aus faulem Fleisch und Fibrin zur gleichen Zeit isolirten, angeblich basischen Producte räumen diese Autoren selbst nach einem Autoreferate des einen derselben in dem Jahresberichte von Virchow die Möglichkeit ein, dass diese Substanzen nichts weiter als Amidosäuren sind. Nach allen diesen hier angeführten Daten wird man die Ueberzeugung hegen, dass uns bisher die Einsicht in die Natur dieser supponirten Fäulniss- oder Cadaveralkaloide fast gänzlich fehlt, und dass, naturgemäss bei der Unkenntniss der Substanzen selbst, die Genese derselben in tiefstes Dunkel gehüllt ist. Demzufolge war es die Aufgabe, zunächst festzustellen, ob überhaupt und welche basischen Producte bei der Fäulniss entstehen. Selbstverständlich durfte bei keiner der event. zu isolirenden Substanzen das

Merkmal der chemischen Reinheit, die ausgesprochene Krystallform fehlen, so dass es ermöglicht wurde, sich über die Zusammensetzung dieses Körpers Aufschluss zu verschaffen. Erst dann liess sich auch ein Urtheil bilden über die eventuelle Alkaloidnatur dieser Substanzen. Weiterhin musste dann geprüft werden, mit welchen physiologischen Eigenschaften diese chemisch reinen Körper begabt sind, und schliesslich, aus welchen complexen Organbestandtheilen dieselben abgespalten werden.

Von vornherein hatte man zu erwarten, dass die Bildung dieser Substanzen recht erheblich alterirt werde resp. dass ganz differente Körper gebildet werden, je nachdem der Fäulnissprocess sich rasch bei höherer Temperatur oder langsam bei niederen Temperaturen vollzieht.

Nach dem heutigen Stande der Wissenschaft wäre dann die letzte Frage, ob und welche Mikrobien zu jenen Abspaltungen beitragen. An die Beantwortung dieser Frage kann man erst herangehen bei vollständiger Kenntniss aller Species jener kleinsten Lebewesen, welche an dem Fäulnissprocess sich betheiligen. Diesbezügliche Versuche sind bereits von anderer Seite und von mir unternommen worden, auch habe ich bereits über einige der dabei von mir erhaltenen Ergebnisse an anderer Stelle mich geäussert.

Eine erhebliche Schwierigkeit in der Bebauung dieses Arbeitsfeldes ist die relativ geringe Ausbeute an Ptomainen, infolge dessen man gezwungen ist, mit recht beträchtlichen Mengen von Rohmaterial zu arbeiten. Auch die in der gerichtlichen Praxis zum Nachweis der Pflanzenalkaloide gangbaren Methoden von Stas-Otto und Dragendorff gestatteten mir nicht mit Vortheil zu arbeiten, weshalb ich genöthigt wurde, mir die unten angeführten Methoden zusam-

menzustellen. — Die Erfahrung früherer Autoren, dass nur in dem ersten Stadium der Fäulnisszersetzung sich giftige Producte bilden, konnte ich vollauf bestätigen. Die vorschreitende Fäulniss zerstört dieselben bald; schon nach 8—10 Tagen konnte ich in meinen Fäulnissversuchen bei höheren Temperaturen ausser Ammoniak nichts mehr von giftigen Umwandlungsproducten finden, während bei der langsamen Zersetzung bei niederer Temperatur diese giftigen Producte in viel späteren Zeiträumen vorhanden sind.

A. Ueber Ptomaine bei der Fibrinverdauung.

Alle in Zersetzung begriffenen thierischen Theile sind bekanntlich schon sehr frühzeitig mit einer exquisit toxischen Eigenschaft behaftet, zu einer Zeit, wo die Spaltung der Eiweissstoffe und Kohlehydrate noch nicht weit vorgeschritten ist. In der That besitzt auch, wie wir wissen, eins der ersten Spaltungsproducte bei der Umwandlung des Eiweisses, das Pepton, äusserst giftige Eigenschaften. Schmidt-Mülheim, Hoffmeister, Fano u. A. haben bei der Injection ins Blut oder unter die Haut die Thatsache des Oefteren constatirt. Jene frühzeitige Bildung von Giften in den frischen Cadaverbestandtheilen kann in Zusammenhang gebracht werden mit der frühzeitigen Peptonisirung des Eiweisses, verursacht durch in den Geweben überall vertheilte Fermente, welche nach dem Tode bald in Wirksamkeit treten, da Umsetzungen durch bacteritische Einflüsse so schnell kaum vor sich gehen können. Infolgedessen hielt ich es für opportun, zunächst den Versuch zu unternehmen, aus peptonisirtem Eiweiss das giftige Princip abzuscheiden. Es wurden 200 grm. nasses Fibrin 24 Stun-

den lang bei Bluttemperatur der Wirkung des Magensaftes (aus dem Magen eines eben geschlachteten Schweines entnommen) ausgesetzt. Das auf diese Weise gewonnene Pepton war fäulnissfrei und enthielt weder Indol noch Phenole oder aromatische Oxysäuren. Dieses rasch bis zum dickflüssigen Syrup eingedampfte Pepton wurde nun mit Aethylalkohol gekocht, der nach dem Verdunsten des Aethylalkohols bleibende Rückstand mit Amylalkohol längere Zeit digerirt, wobei nun der Amylalkohol Substanzen aufnahm, die beim Verdunsten desselben als amorphe braune Massen zurückblieben, die auf Frösche schon in ganz geringen Mengen giftig wirkten. Zur weiteren Reinigung dieses Extractes kann man ihn mit neutraler Bleiacetatlösung behandeln, aus dem Filtrat das Blei mit Schwefelwasserstoff entfernen, wiederholt dasselbe mit Aether ausschütteln, eindampfen, nochmals mit Amylalkohol extrahiren, denselben verjagen und den Rückstand wiederum mit Wasser aufnehmen und filtriren. Es bleibt dann in der entfärbten wässerigen Lösung die giftige Substanz zurück, welche allerdings nur äusserst schwierig im Vacuum zur Krystallisation gebracht werden kann. Dieselbe geht sowohl aus saurer als auch alkalischer Lösung in Amylalkohol über, in der Kälte viel schwieriger als beim Erwärmen. Sie ist absolut unlöslich in Aether, Benzol und Chloroform, in Wasser dagegen äusserst löslich. Merkwürdig ist die grosse Widerstandsfähigkeit dieses Körpers, weder Kochen, noch längeres Durchleiten von Schwefelwasserstoff, noch starke Alkalien vermögen den toxischen Körper zu verändern. Gegen die gebräuchlichsten Alkaloidreagentien verhält sich diese Substanz folgendermaassen.

Mit Phosphormolybdänsäure und Phosphorwolframsäure

giebt sie einen voluminösen weissen Niederschlag. Mit Tanninlösung nimmt sie einen dunklen Farbenton an. Mit Kalium-Cadmiumjodid, sowie mit Kalium-Quecksilberjodid giebt sie einen compacten gelben Niederschlag. Cadmium-Wismuthjodid giebt eiuen rothen Niederschlag. Goldchlorid und Quecksilberchlorid rufen Niederschläge hervor, Platinchlorid dagegen nicht. Jodhaltige Jodwasserstoffsäure sowie Jodlösungen geben braune Niederschläge. Mit Ferricyankalium und Eisenchlorid giebt die Substanz Berlinerblau. Eine möglichst gereinigte Lösung, welche die giftige Substanz enthielt und keine Biuretreaction mehr giebt, reagirt neutral. Charakteristisch ist das Verhalten dieser toxischen Substanz gegen Millon'sches Reagens; dasselbe giebt damit einen weissen Niederschlag, der beim Kochen intensiv roth wird. Daraus geht hervor, dass diese Lösung ein hydroxylirtes oder amidirtes Benzolderivat enthält. Wenige Tropfen der verdünnten wässerigen Lösuug genügten, um Frösche innerhalb 15 Minuten zu tödten. Die Frösche verfielen dabei in einen lähmungsartigen Zustand, wurden unempfindlich gegen sensible Reize. Leicht fibrilläre Zuckungen wurden wahrnehmbar an den Extremitätenmuskeln. Die Pupillen zeigten keine weitere Veränderungen und unmerklich gingen dabei die Thiere zu Grunde. Nur in den seltensten Fällen erholten sich die Frösche bei noch kleinen Gaben und wurden ebenso munter wie vorher. Von dem möglicht gereinigten, zum Syrup verdampften Extract bedurfte es 0,5 bis 0,1 gr, um Frösche innerhalb 15 bis 20 Minuten zu tödten, während Kaninchen von ca. 1 kgr Körpergewicht nach der subcutanen Einspritzung von 0,5 bisweilen erst von 1,0 gr des Extractes starben. Etwa 15 Minuten nach der Injection trat allmählich eine Lähmung der

hinteren Extremitäten auf, das Thier verfiel in einen soporösen Zustand, sank um und war todt. Bei manchen Kaninchen dauerte es mehrere Stunden, ehe dieser Effect sichtbar wurde. Der oben angeführte Versuch mit dem aus Fibrin frisch dargestellten Pepton wurde 10mal wiederholt, 6mal enthielt der aus Amylalkohol gewonnene Extract, wie die Biuretreaction zeigte, noch Spuren von Pepton, 4mal hingegen bewies das Ausbleiben der Biuretreaction, dass kein Pepton mehr vorhanden war.

Die giftige Substanz kann dem nicht vollkommen getrockneten Pepton durch die Behandlung mit Aethylalkohol und Amylalkohol nur theilweise entzogen werden. Die von mir zur Vergiftung verwendeten Extracte enthielten das Gift gleichfalls nicht in reinem Zustand, sondern, wie es scheint, mit wechselnden Mengen verschiedener Producte verunreinigt. Regelmässig wurden nicht unerhebliche Mengen Leucin neben geringen Mengen Tyrosin, sowohl im Aethyl- als Amylalkohol-Auszug gefunden, die allmälig durch ihre geringere Löslichkeit in Wasser ausgeschieden werden konnten.

Dieselbe toxische Substanz wird auch aus gefaulten Eiweisskörpern, wie Fibrin, Kasein, Gehirnsubstanz, Leber, Muskelfleisch gebildet.

Dauert aber die Fäulniss länger als 8 Tage, so wird das oder die Gifte, welche man ihrer Herkunft gemäss in Ermangelung einer genaueren Definition zweckmässig als Peptotoxin bezeichnen wird, zerstört.

Auch aus einem halben Pfunde trockenen Witte'schen Pepton, das, wie ich mich überzeugte, keine Spur von Fäulnissproducten (aromatische Oxysäuren) enthielt, gewann ich diesen giftigen Körper. Dagegen ist es mir in der Folge

nicht mehr gelungen, aus dem trockenen Witte'schen Pepton mittelst Amylalkohol eine giftige Substanz zu extrahiren. Bei dieser Gelegenheit möchte ich bemerken, dass die zuletzt von mir benutzten trockenen Witte'schen Peptonpräparate schon an und für sich keine giftigen Wirkungen entfalteten. Bis zu 20 gr. davon subcutan injicirt ertrugen selbst schwächere Kaninchen ohne jede bemerkbare Reaction. Bei Fröschen, denen bis 15 gr. in den Rückenlymphsack injicirt wurde, war kein Effect wahrnehmbar. Das von mir hingegen aus Fibrin dargestellte Pepton tödtete in Dosen von 2,0 gr. hypodermatisch stets kräftige Kaninchen in kürzester Zeit. Von den aus diesem wässerigen Peptonextract mittelst Aethylalkohol entzogenen Massen waren ca. 1,5 gr. nöthig, um bei Kaninchen den tödtlichen Ausgang zu erzielen. In der Meinung, dass diese Differenzen beeinflusst würden von der Dauer der Einwirkung des Magensaftes, wurde Fibrin mit Magensaft bei Bluttemperatur 3—4 Tage lang digerirt, ohne dass aber die Ausbeute an mit Amylalkohol extrahirbaren giftigen Substanzen reichlicher ausfiel als nach 24stündiger Digestion. Dagegen gaben vorher unschädliche trockene Witte'sche Peptonpräparate mit Magensaft von Neuem der künstlichen Verdauung ausgesetzt, an Amylalkohol geringe Mengen der giftigen Substanz ab.

Dass die giftige Substanz nicht aus dem angewendeten Magensaft herrührt, wurde durch besondere Versuche festgestellt. Auch der zu den Versuchen benutzte Amylalkohol, der, wie Haitinger nachwies, häufig Pyridin beigemengt enthält, wurde durch Schütteln mit Salzsäure und event. nachfolgende Destillation gereinigt, so dass aus dem Amylalkohol sicherlich nicht diese giftige Substanz stammte;

wofür auch noch der Umstand spricht, dass ich aus unverdautem Eiweiss nie Peptotoxin isoliren konnte.

Diese Untersuchungen, welche ich bereits in der Zeitschrift für physiologische Chemie publicirte, habe ich wegen der Schwierigkeit, aus dem künstlichen Pepton diese giftige Substanz, sowie ihre Platindoppelverbindung in krystallinischem Zustande darzustellen, vorläufig nicht weiter fortgesetzt, gedenke dieselben aber in Kürze wieder aufzunehmen.

B. Ueber Ptomaine aus faulem Fleisch.

Verarbeitet wurde Pferdefleisch, Rindfleisch und wiederholt auch menschliches Muskelfleisch. Die basischen Producte waren stets die gleichen, nur erhielt ich die besten Ausbeuten aus Pferdefleisch, weshalb ich dasselbe vorzugsweise bei meinen Versuchen benutzte. Das fein zerhackte Fleisch wurde mit Wasser verrührt und 5—6 Tage bei Brüttemperatur der Wirkung der Fäulnissfermente ausgesetzt, dann der Brei aufgekocht, filtrirt, mit Bleiacetat versetzt, vom Bleiniederschlage abfiltrirt, das Filtrat mit SH_2 entbleit, dasselbe zu einem dünnen Syrup eingedampft und dieser mit Amylalkohol extrahirt. Der Extract wurde wiederholt mit Wasser aufgenommen und abgedampft, dann mit Schwefelsäure stark angesäuert und wiederholt mit Aether zur Entfernung der Oxysäuren u. s. w. geschüttelt, dann auf ein Viertel des Volumens behufs Austreibung der flüchtigen Fettsäuren eingedampft. Die Schwefelsäure wurde durch Baryt, der überschüssige Baryt durch Kohlensäure entfernt und die Flüssigkeit einige Zeit auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit Quecksilberchlorid gefällt, der Quecksilberchloridniederschlag gut aus-

gewaschen und durch SH_2 zerlegt und eingedampft. Zunächst krystallisirten anorganische Substanzen heraus, die abfiltrirt und mit absolutem Alkohol ausgewaschen wurden. Aus den concentrirten, vereinigten Laugen krystallisiren nun lange Nadeln heraus, die organischer Natur sind und sich als leicht löslich in Wasser und verdünntem Alkohol, unlöslich aber in absolutem Alkohol, Aether, Benzol, Chloroform u. s. w. erwiesen. Chemisch rein erhält man diese Substanz erst nach wiederholtem Umkrystallisiren, aus wenig heissem verdünnten Alkohol.

Im Laufe meiner weiteren Untersuchungen habe ich dieses Verfahren wesentlich abgekürzt. Der aufgekochte Fäulnissbrei wurde nach dem Filtriren mit Quecksilberchlorid gefällt und der Niederschlag sowie das Filtrat, jedes gesondert für sich, verarbeitet. Der mit Schwefelwasserstoff zerlegte und dann auf dem Wasserbade eingeengte Quecksilberchloridniederschlag enthält also eine in langen wohl ausgebildeten Nadeln, ähnlich dem Harnstoff krystallisirende Substanz, die, aus verdünntem Alkohol wiederholt umkrystallisirt, als die salzsaure Verbindung einer noch unbekannten Base sich erwies. Dieses Salz gab bei der Analyse für die empirische Formel, $C_5H_{14}N_2H_2Cl_2$, stimmende Zahlen.

	Gefunden				Berechnet für
	I.	II.	III.	IV.	$C_5H_{14}N_2H_2Cl_2$
C	33,91	—	—	—	34,2 pCt.
H	9,02	—	—	—	9,0 „
N	—	15,66	—	—	16,0 „
Cl	—	—	40,6	40,25	40,55 „

Dieser Formel entsprechende Zahlen erhielt ich auch

bei der Analyse des in schönen, platten Nadeln krystallisirenden Platinsalzes.

	Gefunden					Berechnet für
	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	$C_5H_{16}N_2PtCl_6$
C	11,92	11,90	—	—	—	11,65
H	3,13	3,20	—	—	—	3,10
N	—	—	5,5	—	—	5,44
Pt	—	—	—	38,17	38,06	38,49

Diese Substanz von der empirischen Zusammensetzung $C_5H_{14}N_2$ ist somit das erste aus thierischen Geweben isolirte Diamin und nenne ich dieselbe, ihrer Beziehungen zum Neurin halber, wie sich aus dem weiter unten Gesagten ergeben wird, Neuridin. Dieses salzsaure Neuridin ist äusserst löslich in Wasser, unlöslich in absolutem Alkohol, Aether, Chloroform, Petroleumäther, Benzin, Amylalkohol etc. Doch gilt dieses Lösungsverhältniss nur für die reine Substanz; so lange derselben noch andere thierische Stoffe anhaften, geht sie in alle genannten Lösungsmittel in grösserer oder geringerer Menge über, sodass sowohl bei dem Otto-Stas'schen, als auch beim Dragendorff'schen Verfahren stets die Gefahr vorliegt, diese Substanz mit in die Extracte aufgenommen zu haben. Es ist um so wichtiger, Kenntniss von diesem Factum zu haben, als das Neuridin, soweit ich jetzt schon sehe, und wie auch aus dieser Abhandlung klar werden wird, ein in den mannigfachsten thierischen Geweben weit verbreiteter Körper ist, der in dem Stoffwechsel eine hervorragende Rolle zu spielen scheint.

In Folge dessen beansprucht das Verhalten des salzsauren Neuridin, welches in dieser Salzform am besten erhältlich ist, den Alkaloidreagentien gegenüber die vollste

Aufmerksamkeit besonders von Seiten der Gerichtschemiker. In meinen früheren Mittheilungen hatte ich diesem Punkte weniger Beachtung geschenkt und daher nicht alle in der gerichtlichen Praxis usuellen Alkaloidreagentien zur Prüfung herangezogen. In beifolgender Tabelle habe ich die Reagentien zusammengestellt, mit denen das salzsaure Neuridin in sichtliche Reaction tritt.

Phosphorwolframsäure.	Weisses amorphes Präcipitat, im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich.
Phosphormolybdänsäure.	Weisser krystallinischer Niederschlag.
Phosphorantimonsäure.	Weisser flockiger Niederschlag.
Pikrinsäure.	Niederschlag langsam ausfallend, verwandelt sich bald in schöne gelbe Nadeln.
Kaliumwismuthjodid.	Rothes amorphes Präcipitat.
Goldchlorid.	Krystallinischer Niederschlag.

Mit den anderen gebräuchlichen Alkaloidreagentien, wie Quecksilberchlorid, Kaliumquecksilber und Kaliumcadmiumjodid, Jod-Jodkalium, Jodwasserstoff, Gerbsäure, Ferricyankalium und Eisenchlorid, Fröhde's Reagens giebt also das salzsaure Neuridin weder Farbenveränderungen noch Niederschläge.

Bei sehr vorsichtigem Erhitzen sublimirt dieses Salz und scheint dabei theilweise eine tiefer greifende Zersetzung zu erleiden; worauf der Umstand hindeutet, dass manche der sublimirten Nadelbüschel eine rothe oder blaue Verfärbung zeigen.

Das in schön ausgebildeten Nadeln krystallisirende Platindoppelsalz ist leicht löslich in Wasser und kann durch Alkohol daraus niedergeschlagen werden. Die Substanz ist keine primäre Ammoniakbase, da sie die Hofmann'sche Isonitrilreaction nicht giebt.

So lange die Substanz noch mit anderen Fäulnissstoffen verunreinigt ist, übt sie eine giftige Wirkung aus, ähnlich dem Peptotoxin, während der chemisch reinen Substanz diese Eigenschaft völlig abgeht. Das reine Neuridin ist somit völlig ungiftig.

Meine Versuche, die Constitution des Neuridin festzustellen, haben noch zu keinem abschliessenden Resultate geführt.

Zu diesem Behufe wird die salzsaure Verbindung mit Natronlauge gekocht und das Destillat über Salzsäure aufgefangen. Das Destillat wurde darauf mit einem Ueberschuss von Salzsäure zur Trockne verdampft und mit absolutem Alkohol extrahirt. Beim Zusatz alkoholischer Platinlösung fiel aus dem alkoholischen Extract eine Platinverbindung aus, die aus heissem Wasser umkrystallisirt sich bei der Analyse als ein Gemenge gleicher Moleküle Dimethylamin und Trimethylamin erwies.

	Gefunden			Berechnet für
	X.	XI.	XII.	$[(CH_3)_3NHCl]_2PtCl_4$
C	11,82	—	—	13,5 pCt.
H	3,5	—	—	3,76 „
N	—	5,5	—	5,27 „
Pt	—	—	37,7	37,28 „

Die bei dieser Spaltung erhaltene, in Alkohol schwer lösliche, salzsaure Verbindung ist, der Zusammensetzung

seines aus heissem Wasser umkrystallisirten Platinsalzes gemäss, salzsaures Dimethylamin.

	Gefunden					Berechnet für
	XIII.	XIV.	XV.	XVI.	XVII.	$[(CH_3)_2NHHCl]_2PtCl_4$
C	9,96	9,8	—	—	—	9,54 pCt.
H	3,07	3,34	—	—	—	3,18 „
N	—	—	5,65	5,78	—	5,56 „
Pt	—	—	—	—	38,93	39,36 „

Aus diesen Zersetzungen geht hervor, dass die Base $C_5H_{14}N_2$, welche eine ähnliche Zusammensetzung wie das Amylendiamin zeigt, mit diesem nicht identisch ist, da es in Dimethylamin und Trimethylamin zerfällt. Die Spaltung in diese Componenten deutet darauf hin, dass die Base $C_5H_{14}N_2$ in irgend welcher Beziehung zum Neurin steht, weshalb ich dieses Diamin Neuridin nenne.

Entfernt man aus der salzsauren Verbindung, behufs Darstellung der reinen Base, die Salzsäure mit feuchtem Silberoxyd, so macht sich ein äusserst widriger Geruch, ähnlich dem von menschlichem Sperma bemerkbar. Beim Verdunsten erstarrt die letztere Verbindung zu einer Gelatine ähnlichen Masse, die sich schon beim Eindampfen langsam zersetzt. Selbst beim Verdunsten im Vacuum war diese gelatinöse Masse nicht zur Krystallisation zu bringen, sondern zersetzte sich auch dort stetig. Der gleiche widerliche Geruch tritt auch auf beim Erwärmen der salzsauren Verbindung mit Kalilauge. Meine Vermuthung, dass dieser Körper wahrscheinlich ein Oxydationsproduct der ursprünglichen Base sei, bestätigte die Analyse der daraus dargestellten salzsauren Verbindung nicht. Dieselbe enthielt 15,5% N, während 16% die Theorie fordert. Die freie

Base ist unlöslich in absolutem Aether und Alkohol, schwer löslich in Amylalkohol, leicht löslich in Wasser; mit Quecksilberchlorid, neutralem und basischem Bleiacetat giebt die Base weisse Niederschläge.

Das Neuridin ist aber nicht das einzige Product der Fleischfäulniss, sondern die nach dem Auskrystallisiren des salzsauren Neuridin gewonnenen Laugen zeigen nach dem Eindampfen toxische Wirkung. Zur weiteren Trennung der giftigen Basen bewährt sich folgendes Verfahren als vortheilhaft. Die syrupösen Laugen wurden, nachdem der Alkohol verdunstet worden war, mit basischem Bleiacetat versetzt, wobei noch Reste der Base und färbende Substanzen niedergerissen wurden. Das Filtrat wurde durch Schwefelwasserstoff entbleit, mittelst Quecksilberchlorid das Peptotoxin niedergeschlagen. Von dem Quecksilberchloridniederschlage wurde sodann abfiltrirt und das Filtrat durch Schwefelwasserstoff zerlegt und zum Syrup eingedampft. Der syrupöse Rückstand wurde mit absolutem Alkohol wiederholt aufgenommen, von den Ausscheidungen abfiltrirt und der alkoholische Auszug zum Syrup eingedampft, dieser mit Wasser aufgenommen und daraus mit wässriger Platinchloridlösung ein Platindoppelsalz ausgefällt. In der letzten Zeit verliess ich auch dieses complicirte Verfahren, kochte die Laugen einfach mit Thierkohle, dampfte dann ein und extrahirte wiederholt mit absolutem Alkohol. Das Kochen mit Thierkohle sowie das Extrahiren mit absolutem Alkohol wurde so lange wiederholt, bis ich eine nahezu farblose alkoholische Lösung erhielt; dann erst wurde mit Platinchlorid gefällt, der Platinchloridniederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt, eingedampft und im Vacuum die letzten Reste des Wassers möglichst entfernt, dann mit absolutem Alkohol be-

handelt. Beim Verdunsten des Alkohols blieben kleine, an der Luft leicht zerfliessliche Nadeln zurück, die schon in minimaler Menge äusserst toxische Wirkungen entfalteten.

Das salzsaure Salz dieser Base in Gaben von 2 bis 5 mgrm. Fröschen in den Rückenlymphsack eingespritzt führt innerhalb 2 bis 5 Minuten einen lähmungsartigen Zustand der Versuchsthiere herbei und zwar in der Weise, dass zuerst die Vorderbeine gestreckt gegen den Leib angezogen werden und alsdann erst die Hinterbeine in ausgesprochene Extensionsstellung versetzt werden. Auf mechanische, elektrische und chemische Reize reagirt der Frosch anfänglich noch, bis schliesslich auch die leisen Abwehrbewegungen sistiren; jedoch beweisen Zuckungen verschiedener Muskelgruppen, welche nach stattgehabten Reizen eintreten, dass die Reflexerregbarkeit keineswegs erloschen ist. Legt man bei einem Frosch, der sich auf dem Höhestadium der Lähmung befindet, das Herz bloss, so sieht man dasselbe noch schlagen, selbst wenn die Lungenathmung schon aufgehört hat, allmälig aber wird die Herzaction immer schwächer und schwächer und schliesslich tritt diastolischer Stillstand des Herzens ein. Verfolgt man die Wirkung des in den Rückenlymphsack eingespritzten Giftes beim blossgelegten Froschherzen, so erscheint unmittelbar nach der Injection die Herzaction ein wenig frequenter und energischer als vor der Einspritzung. Allmälig werden die Herzcontractionen aber langsamer; das Stadium der Diastole erscheint länger als das der Systole; die Abstände zwischen den einzelnen Herzcontractionen dehnen sich immer mehr und mehr über längere Zeit aus, bis endlich das Herz in der Diastole stillsteht. Mechanische und elektrische Reize vermögen anfänglich die Herzaction wiederzubeleben, doch

erlischt die Reaction auf diese Reize nach einiger Zeit. Geringe Gaben Atropin vermögen aber zu jeder Zeit die Herzaction von Neuem anzuregen. Atropinisirte Frösche widerstehen, wenn auch nicht immer, der Einwirkung dieser toxischen Fäulnisssubstanz. Grosse Frösche reagiren auf Injection von 1 mgrm. in den Rücken sehr langsam und überstehen die Giftwirkung, während 2 mgrm. des salzsauren Salzes ausnahmslos den Tod unter den oben geschilderten Erscheinungen im Gefolge haben.

Wird dieses Fäulnissgift in Gestalt des salzsauren Salzes dem Organismus von Säugethieren einverleibt, so spielen sich die dadurch ausgelösten Erscheinungen in einer ganz typischen Anordnung ab und zwar trägt diese Intoxication bei allen von mir darauf geprüften Thierspecies (Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen) dasselbe charakteristische Gepräge. Nur hinsichtlich der Empfänglichkeit für dieses Gift sind ganz tiefgreifende Unterschiede bei den einzelnen Thiergattungen wahrnehmbar. So reagiren schon Katzen, gleichgiltig, ob junge oder alte Thiere, mit grosser Präcision auf Gaben von wenigen Milligramm, während dieselbe Dosis bei Meerschweinchen das physiologische Gleichgewicht nicht weiter alterirt. Auch Kaninchen und selbst Mäuse überstehen die Giftwirkung viel eher als Katzen. Es bedarf einer Dose von 0,005 Grm., um bei 1 Kgrm. Kaninchen die Vergiftungserscheinungen sichtbar zu machen, während erst eine Gabe von 0,04 grm. 1 kgrm. Kaninchen unter den typischen Vergiftungserscheinungen abtödtet. Bei der Schwierigkeit, sich grössere Mengen chemisch reiner Substanz zu verschaffen, habe ich mich darauf beschränken müssen, die Wirkung des Fäulnissgiftes nur bei einer Thierspecies, nämlich bei Kaninchen, genauer zu studiren.

Die erfolgte Incorporirung des Giftes kündigt sich bei den Kaninchen gleich wie bei den anderen Thiergattungen zuerst durch starke Befeuchtung der Nasenlöcher und des Oberlippenspaltes an; dann treten Kau- und Schmeckbewegungen auf und alsbald quillt ein dickflüssiger Tropfen zwischen den Mundwinkeln hervor, der als schleimiger, zähflüssiger Faden langsam zu Boden sinkt. Hierdurch leitet sich eine äusserst profuse Speichelsecretion ein, deren Product anfänglich von zäher Beschaffenheit, später aber dünnflüssig ist und alkalisch reagirt. Der Speichelfluss dauert bis zum Ablauf der Vergiftungserscheinungen resp. bis zum Tode der Versuchsthiere an und ist dessen Intensität weniger von der Grösse der Versuchsthiere als von der Giftdose abhängig. Etwas später als der abundante Speichelfluss macht sich eine reichliche Secretion von Seiten der Nasenschleimhaut bemerkbar, sowie seitens der Thränenorgane, welche letztere aber nach kurzer Zeit cessirt. Eine arge Schädigung durch das Gift erfahren bald die Respirations- und Circulationsorgane, gleichgiltig, ob man eine grössere oder geringere Quantität des Giftes injicirt hat. Die Athemzüge werden anfänglich frequenter, die Athembewegungen intensiver. Die Thiere inspiriren mit Aufbietung der respiratorischen Hülfsmuskeln; der Kopf sinkt nach hinten, die Nasenflügel sowie das Maul erweitern sich. Diese ausgesprochene Dyspnoë ändert allmälig ihren Charakter insofern, als die Athemzüge gegen das Ableben des Thieres hin unregelmässig und oberflächlich werden und zugleich die Frequenz abnimmt. Auch die Herzaction wird unmittelbar nach der Einspritzung äusserst frequent, sodass die Pulse nicht mehr zählbar sind, nach kurzer Zeit erfährt dieselbe aber eine Verlangsamung, die stetig zunimmt und auf ein gewisses

Minimum heruntergeht. Das Herz schlägt anfänglich sehr stark, ähnlich wie es beim Frosch beobachtet wurde, doch wird die Energie desselben bald gelähmt, die Herzpulsationen werden schwächer und schwächer, bis schliesslich das Herz in der Diastole prall gefüllt stillsteht. Hand in Hand damit geht das Sinken des Blutdruckes. Die Thätigkeit des Herzens dauert aber noch an, wenn die Respiration bereits zum Stillstand gekommen ist. Die Unterbindung der Nervi vagi hat, sobald das Thier unter der Giftwirkung steht, keinen Einfluss weiter auf das Herz, auch reagirt die Herzmusculatur jederzeit auf äussere Reize, sodass eine directe Abtödtung des Herzmuskels durch das Gift nicht zu Stande kommt. Bisweilen trat bei den Kaninchen eine auffällige Verengerung der Pupille nach Injection des Giftes ein, doch nicht constant, während dagegen Einträufelung des Giftes in concentrirten Lösungen in das Auge fast stets Verengerung zur Folge hatte. Frühzeitig tritt auch heftige Darmperistaltik hinzu, sodass ein ununterbrochener Abgang anfangs consistenter, dann mehr wässeriger Massen stattfindet. Auch Samenerguss sowie Harnträufeln waren damit combinirt. Eröffnet man in diesem Stadium die Bauchhöhle, so beobachtet man tetanische Zusammenziehungen an verschiedenen Abschnitten des Darmes, die bald über grössere, bald über kleinere Theile desselben fortlaufen. Auch die Milz ist fest contrahirt und erscheint an ihrer Oberfläche höckrig, dagegen konnte eine Contraction der Blase oder des Uterus nicht wahrgenommen werden. Hochtragende Kaninchen abortirten nach Application selbst grosser Giftdosen niemals. Nur wenn tödtliche Dosen verabfolgt worden waren, kam es zu starken klonischen Krämpfen, worauf die Thiere bald zu Grunde gingen. Diese Krämpfe konnten

durch künstliche Respiration theilweise unterdrückt und dadurch der Tod verzögert werden. Doch kehren die Krampfanfälle trotzdem wieder, ein Zeichen, dass es sich nicht um einfache Respirationskrämpfe handelt. Ausser diesen convulsivischen Bewegungen trat noch in Scene im Verlaufe der Vergiftung eine auffallende Hinfälligkeit der Versuchsthiere; sie schwankten beim Laufen, zuerst versagten die hinteren Extremitäten ihren Dienst, dann glitten die vorderen Extremitäten auf dem Boden kraftlos aus, so dass schon vor Eintritt der Krämpfe die Thiere völlig collabirt am Boden lagen. Bei Katzen, bei welchen die Pupillenverengerung, im Gegensatz zu den Kaninchen, stets constant war, bot sich noch ein anderes bemerkenswerthes Symptom dar. Es bedeckten sich nämlich die vor dem Versuche trockenen Pfoten der Katze zu gleicher Zeit, als vermehrte Speichelsecretion begann, mit Schweiss, der gleichfalls auf der Höhe der Intoxication sehr reichlich wurde und stets alkalisch reagirte. Als äusserst wirksames Antidot gegenüber der Fäulnissbase erwies sich Atropin. Selbst wenn der Speichelfluss noch so abundant, die Krämpfe noch so heftig waren, brachten häufig subcutane Injectionen kleiner Mengen Atropin diese Erscheinungen zum Schwinden. Auch die so auffällige Pupillenverengerung wurde durch Atropin wieder aufgehoben. Dagegen gelang es mir nicht, bei atropinisirten Thieren die Wirkung des Fäulnissgiftes abzuwenden. Auch innerlich wirkt das Fäulnissgift in der gleichen Weise, doch bedarf es hierzu mindestens der zehnfachen Dosis, als wie die zur Hervorrufung der Symptome auf subcutanem Wege beträgt.

Die hier geschilderten Erscheinungen gleichen also im Grossen und Ganzen dem Bilde der Vergiftung durch Mus-

carin, dem wirksamen Principe des Fliegengiftes, wie es von Schmiedeberg und Koppe zuerst entworfen worden ist. Die Analyse des aus der giftigen Fäulnissblase von mir dargestellten Platindoppelsalzes gab mir anfänglich über deren Zusammensetzung keinen genügenden Aufschluss. In Folge dessen wurde ich darauf hingewiesen, die physiologischen Eigenschaften der bis jetzt bekannten, dem Muscarin nahe stehenden Körper etwas genauer in's Auge zu fassen. Von den Verwandten des Muscarins war in allererster Linie das Neurin zu berücksichtigen, da dasselbe als die eine Componente des im thierischen Körper weit verbreiteten Lecithins eine gewisse Wichtigkeit für den thierischen Haushalt beansprucht. Auch hatte ich bereits in meiner ersten Mittheilung über diesen Gegenstand begründet, dass das Neurin an der Bildung der Fäulnissbasen irgend welchen Antheil besitzen müsse. Als identisch mit dem Neurin recognoscirten bekanntlich Schmiedeberg und seine Schüler auch die von anderen Autoren als Cholin, Sinkalin, Amanitin bezeichneten Körper, eine Ansicht, die auch Hoppe-Seyler unterstützt. Nicht in Uebereinstimmung mit dieser jetzt gangbaren Anschauung von der Identität des Neurin, Cholin, Amanitin u. s. w. befinden sich die Angaben Liebreich's, der nach Zersetzung durch Barythydrat des aus dem Gehirn von ihm dargestellten Protagon ein in feinen, seidenglänzenden, ungemein hygroskopischen Nadeln krystallisirendes salzsaures Salz erhielt, das er Neurin nennt und dessen in sechsseitig übereinander geschobenen Tafeln krystallisirendem Platindoppelsalz er die Formel $C_5H_{14}NCl_3Pt$ zuspricht. Dieses Neurin aus Protagon ist nach Liebreich verschieden von dem aus Eidotter etc. erhaltenen Zersetzungsproducte, kann aber durch

Aufnehmen von 1 Mol. Wasser in diese Verbindung, welche Liebreich Bilineurin nennt, übergehen. Das Liebreich'sche Neurin wurde anfänglich von Baeyer auf Grund der Analysen der Platinverbindung als ein Gemenge von 3 Basen erklärt; aber im Laufe seiner weiteren Untersuchungen operirte Baeyer nicht mit dem schwer zu reinigenden Platinsalz, sondern mit den leichter handlichen Golddoppelsalzen und stellte für das von Strecker aus Schweinsgalle dargestellte Cholingoldsalz die Formel $C_5H_{14}ONCl,AuCl_3$ auf, für das Neuringoldsalz aber die Formel $C_5H_{12}NCl,AuCl_3$. Dem freien Cholin kommt somit nach Baeyer die Formel $C_5H_{15}NO_2$ zu und ist dasselbe seiner Zusammensetzung nach Trimethyloxäthylammoniumoxydhydrat, während das Neurin $C_5H_{13}NO$ als Trimethylvinylammoniumoxydhydrat zu betrachten ist. Während die Oxäthylammoniumbase, das Cholin, als Bestandtheil des Lecithins (Diakonow) im thierischen Haushalt überall vertreten ist, wird das Vorkommen der Vinylbase (Neurin) nur von Liebreich in dem Protagon des Gehirns angenommen.

Wie ich im Voraus hier bemerken will, leite ich aus den Ergebnissen meiner Untersuchungen die Berechtigung her, scharf zu unterscheiden zwischen der Oxäthylammoniumbase, die ich als Cholin bezeichne und der Vinylammoniumbase, für die ich nach Baeyer's Vorgang die Bezeichnung Neurin beibehalte.

Unter der Bezeichnung Neurin wird im Handel ein Präparat vertrieben, welches als Specificum gegen Diphtheritis eine Zeit lang sehr beliebt war. Um mich zu überzeugen, ob dasselbe in der That die von mir als Neurin bezeichnete Vinylbase sei, welche ich wegen ihrer nahen

Beziehungen zum Muscarin gleichfalls auf ihre physiologischen Eigenschaften zu prüfen hatte, unternahm ich zuerst eine chemische Untersuchung desselben. Die salzsaure Lösung des Handelsproduktes, welches 10 pCt. der wirksamen Substanz enthält, wurde mit Platin- oder Goldchlorid versetzt, worauf dann ein Niederschlag ausfiel, der, je älter das Präparat, desto reichlicher war. Diese Doppelsalze sind selbst in heissem Wasser nur äusserst schwer löslich. Die Platindoppelverbindung krystallisirt in schönen, gut ausgebildeten Octaedern. Das aus einem Präparat, welches ein halbes Jahr gestanden hatte, erhaltene Platindoppelsalz enthielt erhebliche Mengen Krystallwasser, während in dem Platinsalz aus frisch bezogenen Präparaten kein Krystallwasser vorhanden war. Das Goldsalz krystallisirt in flachen Prismen. Für das dreimal umkrystallisirte Platindoppelsalz wurden folgende Werthe gefunden:

	Gefunden.					Berechnet für
	XIX.	XX.	XXI.	XXII.	XXIII.	$(C_5H_{12}N)_2PtCl_6$
C	20,72	20,86	—	—	—	20,58 pCt.
H	4,70	4,74	—	—	—	4,12 „
N	—	—	4,33	—	—	4,80 „
Pt	—	—	—	33,56	33,62	33,96 „

Die Analyse des Golddoppelsalzes ergab für die empirische Formel $C_5H_{12}N,AuCl_4$ folgende übereinstimmende Zahlen:

	Gefunden				Berechnet
	XXIV.	XXV.	XXVI.	XXVII.	
N	3,24	—	—	—	3,29 pCt.
Au	—	46,40	46,38	—	46,35 „
Cl	—	—	—	33,56	33,41 „

Die nicht ganz übereinstimmenden Zahlenwerthe des Platinsalzes können entweder dadurch veranlasst worden sein, dass noch geringe Mengen fremder Substanzen beigemengt waren, oder dadurch, dass das Platindoppelsalz beim Umkrystallisiren aus heissem Wasser eine theilweise Umbildung erfährt, da anscheinend die zu dieser Körpergruppe gehörenden Substanzen äusserst labil sind. Das Handelsproduct enthält ausserdem stets noch grössere oder geringere Mengen Cholin (Trimethyloxäthylammoniumoxydhydrat) $(CH_3)_3N(OH)C_2H_4OH$, durch die charakteristischen, in Wasser leicht löslichen Blättchen der Platindoppelverbindung erkennbar.

Um die Identität dieses Platinsalzes mit dem des Cholins (Trimethyloxäthylammoniumoxydhydrat) zu constatiren, wurden zwei Analysen ausgeführt, die folgende Werthe gaben:

	Gefunden		Berechnet für
	XXVIII.	XXIX.	$(C_5H_{14}NO)_2PtCl_6$
C	19,20	19,40	19,41 pCt.
H	4,63	4,60	4,53 „

Das Golddoppelsalz des Neurins, dessen Reinheit durch die Analyse erhärtet worden war, wurde nun durch Schwefelwasserstoff zerlegt und das restirende chemisch reine salzsaure Neurin zu physiologischen Versuchen benutzt. Sowohl bei Fröschen als auch bei Kaninchen spielten sich ganz dieselben toxischen Erscheinungen ab, wie sie oben als Effect der toxischen Fäulnissbase geschildert worden sind. Es genügten auch hier ca. 4 mgrm. des salzsauren Salzes, um bei einem 1 kg. schweren Kaninchen den charakteristischen Speichelfluss und die prägnante Beeinflussung der Respiration und Circulation vor Augen zu führen. Auch

hier hemmt das Atropin sowohl den Speichelfluss wie die Krämpfe. Ebenso bewirkt Einträufelung der Base ins Auge Verengerung der Pupille, welche durch Atropin wieder beseitigt wird, sodass also physiologisch vollkommene Uebereinstimmung zwischen den beiden Basen besteht. Inzwischen hatte ich ziemlich grosse Quantitäten Fleisch verarbeitet, wodurch ich in die Lage versetzt war, auch die physikalische und chemische Uebereinstimmung des daraus dargestellten salzsauren Salzes der Fäulnissbase, sowie ihres Platindoppelsalzes mit dem reinen salzsauren Neurin genau zu eruiren.

Die Analyse des Platindoppelsalzes der Fäulnissbase gab olgende, für das Platindoppelsalz des Neurins $[C_5H_{12}N)_2PtCl_6]$ ziemlich stimmende Zahlen:

	Gefunden			Berechnet
	XXX.	XXXI.	XXXII.	
Pt	33,45	33,50	—	33,96 pCt.
N	—	—	5,2	4,8 „

Auch die Krystallform und die Löslichkeit des analysirten Platindoppelsalzes erwiesen sich als identisch mit dem Platinsalze des Neurins. Ebenso giebt das salzsaure Fäulnissgift dieselben Reaktionen mit den Alkaloidreagentien, wie das salzsaure Neurin, in der folgenden Tabelle habe ich dieselben der Uebersicht halber zusammengestellt.

Phosphormolybdänsäure	weisser, krystallinischer Niederschlag, unlöslich im Ueberschuss.
Phosphorwolframsäure	0.
Phosphorantimonsäure	weisser voluminöser Niederschlag.

Kaliumquecksilberjodid	weissgelber voluminöser Niederschlag.
Kaliumwismuthjodid	rother amorpher Niederschlag.
Kaliumcadmiumjodid	weisses Präcipitat.
Jod-Jodkalium	braunes amorphes Präcipitat.
Jodwasserstoffsäure	id.
Gerbsäure	schmutzig weisser voluminöser Niederschlag.
Quecksilberchlorid	weisser körniger Niederschlag.

Danach kann also kein Zweifel mehr obwalten, dass die giftige Fäulnissbase die Vinylbase (das Neurin) ist. Da dieselbe ausser ihrem fraglichen Vorkommen im Gehirn in den frischen thierischen Geweben noch nicht gefunden worden ist, so ist es wohl nicht anders denkbar, als dass dieselbe durch Abspaltung eines Mol. Wasser von Seiten der Fäulnissbacterien aus der Oxäthyliumbase, dem Cholin abgespalten wird. Dieser Zusammenhang zwischen dem Cholin und Neurin bewog mich weiterhin, mich selbst genauer über die physiologischen und chemischen Eigenschaften des Cholins zu unterrichten. Das zu meinen Versuchen benutzte Cholin wurde theils auf synthetischem Wege nach Würtz, theils aus Eidotter durch Verseifen mit Barytwasser dargestellt.

Zum Beweise, dass die von mir benutzten Präparate chemisch rein waren, gebe ich hier einige analytische Belege. Das Platindoppelsalz des auf synthetischem Wege erhaltenen Cholins enthielt:

	Gefunden	Berechnet
	XXXIII.	
Pt	31,59	31,87 pCt.

Das aus Eigelb dargestellte Cholin gab:

	Gefunden		Berechnet
	XXXIV.	XXXV.	
Pt	31,93	31,76	31,87 pCt.

Auf einen Umstand möchte ich noch hinweisen, nämlich darauf, dass das Platindoppelsalz des Cholins immer mehr oder weniger Wasser enthält, welches dasselbe beim Stehen über Schwefelsäure nicht vollständig abgiebt, sondern erst bei 110° entweichen lässt. Daraus erklären sich auch manche der Widersprüche in den Analysen verschiedener Autoren, welche über diesen Gegenstand gearbeitet haben. Erwähnenswerth ist noch, dass das Platinsalz des natürlichen Cholins beim Reiben stark elektrisch wird, welche Eigenschaft dem künstlich dargestellten fehlt. Die nahen Beziehungen des Cholins und Neurins waren auch der Grund, dass das Verhalten der Alkaloidreagentien dem salzsauren Salz desselben gegenüber geprüft werden musste, da man dem Cholin doch unter Umständen vielleicht in faulen Organbestandtheilen begegnen wird und alsdann die Kenntniss dieser Reaktionen immerhin von Werth sein wird. Beifolgende tabellarische Anordnung wird den Vergleich mit den Reaktionen des Neuridins und Neurins erleichtern.

Phosphorwolframsäure	weisser Niederschlag, im Wasser unlöslich, beim Stehen krystallinisch werdend.
Phosphormolybdänsäure	voluminöser Niederschlag.
Phosphorantimonsäure	weisser käsiger Niederschlag

Kaliumquecksilberjodid	gelbliches krystallinisches Präcipitat.
Kaliumwismuthjodid	rother amorpher Niederschlag.
Jod-Jodkalium	brauner körniger Niederschlag.
Jodwasserstoffsäure	id.
Quecksilberchlorid	weisser körniger Niederschlag.
Gerbsäure	0.

Das salzsaure Cholin giebt also mit Gerbsäure keinen Niederschlag, während das salzsaure Neurin damit eine Fällung eingeht; umgekehrt wird das salzsaure Neurin durch Phosphorwolframsäure nicht niedergeschlagen, während das salzsaure Cholin damit als voluminöses Präcipitat zu Boden fällt. Das Cholin wurde bis vor Kurzem als eine indifferente Substanz betrachtet, eine Annahme, die nach meinen Untersuchungen nicht zutreffend ist. Damit in Uebereinstimmung steht eine vorläufige Mittheilung von Glause und Luchsinger, welche, von anderen Gesichtspunkten ausgehend, kurze Zeit vor dem Bekanntgeben meiner Beobachtungen erschien. Das salzsaure Cholin verursacht Muscarinähnliche Vergiftungserscheinungen, gleichwie ich sie von der Vinylbase, dem Neurin, beschrieben habe; auch hier leitet sich die Vergiftung durch Speichelfluss ein, dem dann die anderen beim Neurin bereits von mir geschilderten Symptome nachfolgen. In präcisester Weise unterbricht auch hier das Atropin die Giftwirkung des Cholins. Es ist übrigens leicht erklärlich, dass die Giftwirkung des Cholins übersehen worden ist, da man zu relativ grossen Gaben greifen muss, um überhaupt eine Intoxication zu erzielen. Eine Reihe vergleichender Versuche lehrte, dass man bei-

nahe 0,1 grm. salzsauren Cholins hypodermatisch bedarf, um bei 1 kg. Kaninchen den gleichen Effect hervorzubringen, wie wir nach der subcutanen Einverleibung von 5 mgrm. salzsauren Neurins in Scene treten sehen. Die tödtliche Dose für 1 kg. Kaninchen beträgt vom salzsauren Cholin 0,5 grm., also fast das 10fache der Gabe, welche vom salzsauren Neurin nöthig ist, um den gleichen Zweck zu erfüllen.

C. Ueber Ptomaine bei der Fischfäulniss.

Merkwürdiger Weise hat man das Studium der Bestandtheile des frischen Fischfleisches, sowie der bei der Fäulniss desselben resultirenden Umwandlungsproducte bisher fast gar nicht gepflegt, obwohl gerade das Fischfleisch als weit verbreitetes Genussmittel, ja als fast ausschliessliches Nahrungsmittel der Küstenbewohner der Binnenseen und Meere vom biologischen Standpunkte aus sicherlich dieselbe Dignität beanspruchen kann, wie das so vielfach durchforschte Fleisch der Säugethiere. Dass verdorbenes Fischfleisch in der That toxisch wirkt, ist durch mancherlei Beobachtungen erwiesen; ob aber auch ganze Epidemieen durch der Zersetzung anheimgefallenes Fischfleisch zum Ausbruch gelangen können, wie es seinerzeit von der ganz Europa in Schrecken setzenden Pestepidemie, welche die ausschliesslich von Fischen lebende Bevölkerung der Wolgagegend so arg decimirte, behauptet worden ist, darüber ist die Discussion noch nicht abgeschlossen. Die Kenntniss der toxisch wirkenden Substanzen in faulen Fischen ist aber auch deshalb nothwendig, weil vielleicht dadurch auch Licht verbreitet wird über jene eigenthümliche Intoxication, welche man nach dem Genuss gewisser Fischarten hie und da zu

beobachten Gelegenheit hat. Die einzige Angabe über die basischen Producte bei der Fäulniss des Fischfleisches und zwar des Fleisches der Makrele rührt, wie oben bereits kurz erwähnt, von Gautier und Étard her. Dieselben beschreiben die reinen Basen als ölige farblose Flüssigkeiten, die mit Salpetersäure, Salzsäure, Ferricyankalium und Eisenchlorid die Reaction der Ptomaine geben, mit Phosphormolybdänsäure, Jod etc. einen Niederschlag eingehen. Diese öligen Producte, welche sehr leicht verharzen, riechen schwach nach Amylamin oder ähnlichen Basen. Das eine derselben giebt mit Salzsäure feine Krystallnadeln, sein Platinsalz krystallisirt in geschwungenen Nadeln und ist schwer löslich in Wasser. Die beiden Autoren geben demselben, auf Grund der Analyse des Platinsalzes, die Formel $C_8H_{13}N$ (Hydrocollidin), obwohl die angeführten sechs analytischen Belege um mehr als $^1/_2$ pCt. von der berechneten Formel abweichen; ebenso wenig entspricht die für die andere Verbindung aufgestellte Formel $C_9H_{13}N$ (Parvolin) den durch die Analyse erhaltenen Werthen, die sogar um ca. 1 pCt. differiren. Es ist somit im höchsten Grade fraglich, ob die beiden Autoren wirklich Parvolin und Hydrocollidin in Händen gehabt haben; die analytischen Daten beweisen es jedenfalls nicht stringent. Ueberdies extrahirten Gautier und Étard alkalisch gemachte Lösungen heiss mittelst Chloroform, wobei nicht ausgeschlossen ist, dass das Chloroform und Kali mit den in den Fäulnissmassen gelösten Ammoniakverbindungen Umsetzungen eingehen kann. Wenigstens bezüglich der von Mosso und Guareschi nach der gleichen Methode erhaltenen giftigen Ptomaine aus getaultem Hirn neigt man sich neuerdings der Ansicht zu, dass dieselben nichts anderes als durch die befolgte Methode

künstlich hergestellte Carbylamine sind. Die Erforschung der basischen Producte der Fischfäulniss war also bisher so gut wie ergebnisslos. — Als Untersuchungsmaterial benutzte ich Fischgattungen, welche durch die Massenhaftigkeit des Consums von grösserer ökonomischer Bedeutung sind: anfänglich verwandte ich Häringe; doch stand ich bald von diesem Material ab, da die Beschaffung grösserer Mengen ungesalzener Häringe mit vielen Schwierigkeiten verbunden war, und ich benutzte dann ausschliesslich die mir leichter zugänglichen Dorsche, von denen ich bisher ca. 75 kg. verbraucht habe. Die Dorsche wurden frisch vom Fischmarkt geholt, mittelst einer Fleischmaschine zerhackt und alsdann in einem eisernen offenen Topfe bei Sonnentemperatur an einem geschützten Orte fünf Tage lang ohne jeden Zusatz sich selbst überlassen. Es kamen jedesmal ca. 30 Pfund zur Verarbeitung. An jedem Morgen wurde die gesammte Masse einmal kurze Zeit tüchtig verrührt. Schon am 2. Tage machte sich intensiver Fäulnissgeruch bemerkbar; am 5. Tage hatte das Gemenge den charakteristischen Indolgeruch. Unter Anwendung des Otto-Stas'schen und Dragendorff'schen Verfahrens konnte ich aus diesem Fäulnissbrei eine ganze Reihe von Extracten mir darstellen, welche mit den verschiedenen Alkaloidreagentien mannigfache Niederschläge und Farbeveränderungen eingingen, sodass ich in die Lage einer Reihe oben citirter Autoren kam, den reagentiellen Nachweis mancher Substanzen, die sich ähnlich vegetabilischen Giften verhielten, geführt zu haben, ohne aber im Stande zu sein, irgend eine chemisch charakterisirbare Substanz zu fassen. Ich versuchte auch nach Auslaugung des Fäulnissbreies mit heissem Wasser das Filtrat desselben durch Phosphorwolframsänre

zu fällen und den Niederschlag durch Barythydrat zu zerlegen, kam aber dabei zu keinem befriedigenden Abschluss. Am zweckentsprechendsten erwies sich folgendes Verfahren, welches sich an die von mir bei der Fleischfäulniss angegebene Methode eng anlehnte. Der Fäulnissbrei wurde mit einer grösseren Quantität Wasser verrührt, alsdann so viel verdünnte Salzsäure hinzugesetzt, bis die ganze Masse schwach sauer reagirte, und nunmehr unter fortwährendem Umrühren in einem eisernen Topfe über freier Flamme erhitzt, wobei dafür Sorge getragen wurde, dass die Masse stets schwach sauer reagirte. Blieb dann die schwach saure Reaction constant, so liess man das Gemenge sich absetzen, filtrirte noch warm und engte das Filtrat auf dem Wasserbade möglichst ein. Der syrupöse Rückstand wurde mit kaltem Wasser aufgenommen, abfiltrirt und mit einer Quecksilberchloridlösung versetzt und alsdann von dem sich harzig ausscheidenden Quecksilberchloridniederschlage abfiltrirt. Der Quecksilberchloridniederschlag wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt, eingedampft, alsdann mit absolutem Alkohol aufgenommen. Nach dem Filtriren blieb beim Verjagen des Alkohols ein in gut ausgebildeten kleinen Nadeln krystallisirendes salzsaures Salz zurück. Das Platindoppelsalz desselben krystallisirte ebenfalls in sehr schönen ausgebildeten Nadeln. Die Analyse ergab folgende Zahlen:

	XXXVI.	XXXVII.
Pt	36,03 pCt.	—
N	—	7,81 pCt.

Leider ist die Ausbeute von dieser Substanz eine so geringfügige, dass eine weitere Charakterisirung derselben vorerst nicht möglich war.

In dem vom Quecksilberniederschlage befreiten Filtrat wurde durch Schwefelwasserstoff das Quecksilber entfernt, davon abfiltrirt und dann auf dem Wasserbade bis zum Syrup eingedampft. Ich bemerke hier noch, dass dabei, wie überhaupt bei dem Eindampfen von Salzsäure-haltigen Flüssigkeiten, stets durch Abstumpfen der überschüssigen Säuren durch Soda nur eine schwach saure Reaction beibehalten wurde, um der Zerstörung der so labilen basischen Producte durch die concentrirte Salzsäure vorzubeugen. Der syrupöse Rückstand wurde alsdann wiederholt mit Alkohol erschöpft und der Alkohol alsdann mit Platinchlorid im Ueberschuss versetzt. Die sich flockig ausscheidende Platinverbindung wurde nach 12stündigem Stehen abfiltrirt, sorgsam getrocknet und durch Schwefelwasserstoff zerlegt. Beim Eindampfen krystallisirten dann lange Nadeln heraus, die ihrer Beschaffenheit und der Analyse ihres Platinsalzes zufolge als Neuridin sich erwiesen.

	Gefunden					Berechnet für
	XXXVIII.	XXXI.	XL.	XLI.	XLII.	$C_5H_{16}N_2PtCl_6$
Pt	38,82	38,64	—	—	—	38,44 pCt.
N	—	—	5,69	5,58	—	5,44 „
C	—	—	—	—	11,55	11,65 „
H	—	—	—	—	3,6	3,10 „

Das Filtrat des Platinniederschlages wurde, nachdem der Alkohol verjagt war, mit Schwefelwasserstoff zersetzt, vom Schwefelplatin abfiltrirt und alsdann auf dem Wasserbade bis auf ein kleines Volumen eingedampft. In dieser wässrigen Lösung fiel durch Platinchlorid ein in kleinen gelben Blättchen krystallisirendes Platinsalz aus, das ziemlich

schwer löslich in Wasser, durch Umkrystallisiren in heissem Wasser in sehr schönen kleinen Blättchen analysenrein wiedergewonnen wurde. Die Analyse desselben zeigte, dass hier ein zweites bisher unbekanntes Diamin aus thierischem Gewebe isolirt worden war, dessen Platinsalz die empirische Zusammensetzung $C_2H_8N_2, 2ClH\,PtCl_4$ hat.

	Gefunden				Berechnet für
	XLIII.	XLIV.	XLV.	XLVI.	$C_2H_8N_2, 2ClH\,PtCl_4$
Pt	41,75	42,04	—	—	41,85 pCt.
N	—	—	5,97	—	5,92 „
C	—	—	—	4,90	5,07 „
H	—	—	—	2,20	2,12 „

Das salzsaure Salz dieser neuen Base krystallisirt in langen glänzenden Nadeln, welche in Wasser sich leicht lösen, in absolutem Alkohol unlöslich sind; mit Goldchlorid geht diese Base keine Verbindung ein. Das salzsaure Salz giebt mit Phosphormolybdänsäure einen weissen Niederschlag, mit Phosphorantimonsäure ein gelblich-weisses, im Ueberschuss lösliches Präcipitat, mit Kalium-Wismuthjodid ein in rothen Krystallblättchen ausfallendes Präcipitat; gegen die übrigen Alkaloidreagentien ist es indifferent. Die reine Base ist mit Natron unzersetzt destillirbar. Die Analyse des aus der destillirten Base angefertigten Platinsalmiak gab für die Formel $C_2H_8N_2\,2ClH\,PtCl_4$ entsprechende Werthe:

	Versuch			Theorie
	XLVII.	XLVIII.	XLIX.	
Pt	41,46	41,74	—	41,85 pCt.
N	—	—	5,94	5,92 „

Die empirische Zusammensetzung, die Eigenschaften des salzsauren Salzes und Platinsalmiak dieser Substanz, die Destillirbarkeit der reinen Base mit Natron ohne Dissociation stimmen somit vollkommen mit dem von Cloëz durch Erhitzen von Aethylenchlorid mit alkoholischem Ammoniak synthetisch dargestellten Aethylendiamin $C_2H_4(NH_2)_2H_2O$ überein. Ich stellte mir nun nach den Vorschriften von Hofmann das Aethylendiamin rein dar und konnte mich in der That überzeugen, dass das aus Fischfleisch dargestellte bisher unbekannte Diamin vollkommen identisch ist mit dem synthetischen Aethylendiamin. Auch die mit dem salzsauren Salz des auf synthetischem Wege gewonnenen Aethylendiamin angestellten Reactionen verlaufen genau in derselben Weise, wie es oben von der Fischbase geschildert ist. Die Identität dieser neuen Base mit dem Aethylendiamin $C_2H_4(NH_2)_2H_2O$ ist meines Erachtens somit vollkommen dargethan.

Das Aethylendiamin ist eine toxische Substanz. Ich verfüge vorläufig nur über eine kleine Versuchsreihe, da das Material sowohl auf synthetischem Wege als auch durch die Fäulniss nur in geringer Quantität zu beschaffen war, und es mir vorerst darauf ankam, die chemische Individualisirung der von mir aus der Fischfäulniss erhaltenen Base als Aethylendiamin zu sichern. Die Incorporirung des Aethylendiamins in den Organismus äussert sich nicht in so stürmischer Weise, wie es beim Neurin der Fall ist. Bei Fröschen ist selbst unmittelbar nach der Injection grosser Dosen in den Rückenlymphsack häufig gar kein Effect sichtbar; nur manche von diesen Versuchsfröschen wurden von Lethargie befallen, aus der sie aber durch Reize sehr leicht zu erwecken waren. Alsdann machte sich eine heftigere

Action der respiratorischen Werkzeuge bemerkbar; die Pupillen erweitern sich und unmerklich gehen dann diese Thiere im Verlauf von Stunden ein. Das Herz bleibt in der Diastole stillstehen. Weniger Toleranz gegen das Aethylendiamin beweisen Mäuse und Meerschweinchen. Kurze Zeit nach der Injection selbst geringer Mengen dieser Substanz erfolgte eine reichlichere Absonderung des Nasen-, Mund- und Augensecretes, die aber zeitweise sistirte, um periodisch wieder zu erscheinen. Die Pupillen erweiterten sich und die Augäpfel wurden ganz erheblich aus der Augenhöhle herausgetrieben. Demnächst trat eine heftige Dyspnoë in den Vordergrund der Erscheinung, die bis zu dem oft erst nach 24 Stunden oder selbst noch nach längerer Zeit erfolgenden Tode der Versuchsthiere andauerte. Geringe Mengen von Aethylendiamin Kaninchen eingespritzt hatten ausser einem kurz dauernden, geringgradigen Speichelflusse und einer erhöhten Athemfrequenz keine sichtbaren Effecte. Merkwürdigerweise aber fand ich nach 12—24 Stunden einige dieser Thiere todt im Käfig, ohne über den Grund des Todes im Leichenbefunde irgend welche Anhaltspunkte zu finden. Ein ca. $^1/_2$ Kilo schweres Kaninchen, dem 0,2 grm. synthetisch dargestellten salzsauren Athylendiamins eingespritzt worden waren, speichelte unmittelbar darauf in geringem Maasse und nur kurze Zeit lang, nach etwa einer halben Stunde cessirte die Secretion. Die Pupillen begannen sich alsdann zu erweitern und reagirten auf Lichteinfall träge. Die Herzaction, welche anfänglich etwas frequenter war, begann allmälig abzunehmen. Hand in Hand damit ging eine Vermehrung der Athemfrequenz, die sich nach und nach bis zur Dyspnoë steigerte. Der Kopf des Thieres wurde krampfhaft nach hinten gezogen, ein lebhaftes Spiel

der Nasenmuskeln trat auf und damit zugleich stellten sich krampfhafte Bewegungen des Brustkorbes ein, dessen unterer Abschnitt durch die energischen Contractionen des Zwerchfells zeitweise wie eingeschnürt erschien. Diese heftige Athemnoth liess im Laufe einiger Stunden nach; das Thier war aber durch keinen, auch noch so heftigen äusseren Reiz zu bewegen, seinen Platz zu verlassen, obgleich die Reflexerregbarkeit keineswegs erloschen und auch die Motilität nachweisbar nicht beeinträchtigt war. Die Pupillen wurden allmälig ganz starr. Während dieser ganzen Scene war zeitweise eine etwas erheblichere Befeuchtung der Unterlippe zu constatiren. Auch von Seiten der Thränenorgane fand nur anfänglich eine etwas stärkere Secretion statt. Auch hier war wie bei sämmtlichen Versuchsthieren niemals eine Betheiligung der mit glatten Muskelfasern ausgestatteten Organe wahrzunehmen. Die Necropsie dieses Kaninchen, welches nach 18 Stunden verschied, bot nichts Auffälliges dar. Weitere Versuche, die allerdings erst in geraumer Zeit, nach Herstellung des so schwierig zu beschaffenden Materials, aufgenommen werden sollen, werden hoffentlich einen genaueren Einblick in die eigenthümliche Wirkungsweise des Aethylendiamins gestatten.

Die Mutterlauge des Aethylendiamins wurde auf dem Wasserbade eingeengt; beim Erkalten schieden sich Krystallaggregate von octaedrischer Form aus; dieselben waren schwer löslich in Wasser und verloren nur bei starkem Erhitzen im Trockenofen ihr Krystallwasser. Bei der Elementaranalyse gaben dieselben für die Formel $(C_5H_{14}NO_2Cl)_2 + PtCl_4$ wohl übereinstimmende Zahlen.

	Gefunden				Berechnet für
	L.	LI.	LII.	LIII.	$(C_5H_{14}NO_2Cl)_2PtCl_4$
Pt	30,26	—	—	—	30,41 pCt.
N	—	4,36	4,33	—	4,30 „
C	—	—	—	20,86	19,38 „
H	—	—	—	4,67	4,30 „

Es lag hier somit eine dem Muscarin analog zusammengesetzte Verbindung vor. Nach Entfernung des Platin durch Schwefelwasserstoff blieb ein syrupöser Rückstand, der unter dem Exsiccator allmälig Neigung zur Krystallisation zeigte. Die physiologische Wirkung dieses Syrups entsprach völlig der des Muscarins: bei Fröschen brachten minimale Dosen totale Paralyse und diastolischen Herzstillstand hervor, während bei nachfolgender Atropininjection die Aktion des Herzens sich wieder belebte; umgekehrt versagte die Wirkung dieses Syrups bei atropinisirten Fröschen. Bei Kaninchen riefen minimale Mengen dieses Syrups subcutan injicirt exquisiten Speichel- und Thränenfluss, Pupillenverengerung, profuse Diarrhoen, Samen- und Urinabgang hervor, und schliesslich gingen die Thiere unter kurz dauernden Krämpfen zu Grunde. Es spielte sich also hier in eclatanter Weise der als Muscarinwirkung bekannte Symptomencomplex ab. Beim Zusatz von Goldchlorid zu diesem Syrup fiel ein in Nadeln krystallisirendes, schwer lösliches Golddoppelsalz aus, dessen Menge aber zur Analyse nicht genügte.

Nach der Ausscheidung des Muscarinplatinsalmiaks fielen aus der Mutterlauge beim Stehen unter dem Exsiccator goldgelbe Blättchen aus, die, einmal ausgeschieden, ziemlich schwer sich in Wasser wieder lösten. Die Analyse dieser aus heissem Wasser wiederholt umkrystallisirten Substanz führte zu der empirischen Formel $(C_7H_{18}NO_2)_2PtCl_6$.

	Versuch					Theorie verlangt für
	LIV.	LV.	LVI.	LVII.	LVIII.	$(C_7H_{18}NO_2)_2PtCl_6$
Pt	28,09	28,10	—	—	—	28,0 pCt.
N	—	—	4,23	—	—	4,0 „
C	—	—	—	23,30	23,41	23,7 „
H	—	—	—	5,44	5,30	5,1 „

Das nach Ausfällung des Platin durch Schwefelwasserstoff unter dem Exsiccator herauskrystallisirende Salz bildet dicke farblose Nadeln, die in Wasser leicht löslich, in Alkohol aber unlöslich sind. Dieses salzsaure Salz geht keine Verbindung mit Goldchlorid ein, wird aber durch Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Pikrinsäure als krystallinische Doppelverbindung ausgefällt. Die Substauz scheint ungiftig zu sein. Der chemischen Zusammensetzung nach unterscheidet sich diese neue Substanz von der entsprechenden Amidosäure der aliphatischen Reihe der Amidooenanthsäure durch ein Plus von 2 H. Bevor nicht die Constitution der neuen Substanz $C_7H_{17}NO_2$ genauer bekannt ist, glaube ich dieselbe, ihrer Herkunft gemäss, am besten, als Gadinin (von Gadus callarias, Dorsch) bezeichnen zu dürfen. Die vom Gadinin-Platindoppelsalz abfiltrirte Flüssigkeit, welche keine Neigung mehr zur Krystallisation zeigte, wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt und mit Kalilauge destillirt. Die in der Vorlage über Salzsäure aufgefangene flüchtige Substanz ging mit Platin eine Doppelverbindung ein, die in Nadeln krystallisirte, leicht löslich in Wasser war und einen Platingehalt von 32,39 pCt. aufwies. Der vorliegende Platinsalmiak war somit Triaethylammoniumplatinchlorid $[(C_2H_5)_3NHCl]_2PtCl_4$, dessen Platingehalt der Theorie nach 32,20 pCt. beträgt.

D. Ueber Ptomaine aus Käse.

Die unmittelbar nach dem Genuss verdorbenen Käses auftretenden Krankheitserscheinungen, wie Koliken, Erbrechen, Diarrhöen, Schwindelanfälle, Doppelsehen, Präcordialangst, enormer Collaps werden nach der Ansicht aller Autoren durch die Einverleibung eines chemischen Giftes herbeigeführt. Ueber die Natur dieses Giftes hat man sich in allerlei Vermuthungen ergangen, die aber, weil nicht einmal auf experimentelle Versuche gestützt, selbst ohne jedes historisches Interesse sind.

Meine zur Lösung dieser Frage begonnenen Versuchsreihen sind noch nicht sehr weit gediehen, doch stehen die bisherigen Ergebnisse in gewisser Uebereinstimmung mit den vorstehenden Mittheilungen. Unter der Benennung Käse circulirt bekanntlich im Verkehr ein ganz verschiedenartiges Product, dessen Ausgangsmaterial, das Casein, auch noch verschiedenen Thierklassen entstammen kann. Bedenkt man ferner, dass das sogenannte Reifen des Käses nichts anderes als einen langsam sich vollziehenden Fäulnissprocess darstellt, dessen einzelne Phasen noch sehr ungenügend studirt sind, und dass die Käsefabrikation in verschiedenen Gegenden verschiedenen Modificationen unterliegt, so tritt die Schwierigkeit der Lösung der gesetzten Aufgabe alsbald vor Augen.

Zunächst habe ich versucht, jene Ptomaine zu isoliren, welche bei der totalen Zersetzung des Käses durch die Fäulnissbacterien entstehen. Als Material benutzte ich weichen Kuhkäse, wegen seiner allgemeinen Bedeutung als Nahrungsmittel und weil gerade nach dem Genusse dieser Käsesorte die zahlreichsten Vergiftungen beobachtet worden

sind. 5 kgr. weichen käuflichen Kuhkäses wurden in einem offenen Glasgefäss mit wenig Wasser und Schlemmkreide versetzt, bei Hochsommertemperatur sich selbst überlassen. Von Zeit zu Zeit wurde das Gemenge umgerührt. Nach 6 Wochen waren die Käsestückchen grösstentheils in Lösung gegangen und das Ganze hauchte einen exquisiten Fäulnissgeruch aus, der den specifischen Käsegeruch fast völlig verdrängt hatte. Es wurde nun zur Verarbeitung des gefaulten Käses geschritten. Das schwach angesäuerte, von unangegriffenen Stücken befreite Käsefiltrat wurde mit Quecksilberchlorid versetzt, der Quecksilberchloridniederschlag und dessen Filtrat nach der Behandlung mit Schwefelwasserstoff unter steter Beobachtung der schwachen Säuerung eingedampft und beide Extracte so lange mit Alkohol behandelt, bis die anorganischen Substanzen grösstentheils entfernt waren, worauf die alkoholischen Lösungen mit Platinchlorid ausgefällt wurden. Die Platinchloridfällung des Quecksilberniederschlages aus heissem Wasser umkrystallisirt schoss in schönen Nadeln an, welche folgende Werthe gaben:

LX. Pt = 38,58 pCt. und LXI. N = 5,64 pCt.

Es lag somit hier wieder die Platindoppelverbindung des Neuridins vor, welche der Theorie nach 38,49 pCt. Pt und 5,44 pCt. N. enthält. Die Platinfällung des Filtrates in heissem Wasser gelöst krystallisirte beim Erkalten in orangerothen Nadeln heraus. Der Platingehalt derselben betrug 37,15 pCt., womit sich diese Substanz als die Platinverbindung des Trimethylamins charakterisirte, für welche sich theoretisch 37,28 pCt. Pt berechnet.

E. Ueber Ptomaine aus faulem Leim.

Der Leim darf insofern für die Geschichte der Ptomaine eine besondere Bedeutung beanspruchen, als beim Studium der aus Leim durch die faulige Zersetzung gelieferten Producte durch Nencki dabei zum ersten Mal ein chemisch wohl charakterisirtes Ptomain gewonnen wurde. Ich citire hier vorerst die Beobachtung Nencki's, weil ich, wie ich gleich bemerken will, zu anderen Resultaten als Nencki gelangte.

Nencki liess 200 gr. Ochsenpancreas mit 600 gr. Gelatine in 10 Liter Wasser gelöst 5 Tage lang bei 40° C. faulen. Die Flüssigkeit wurde sodann zur Verjagung der flüchtigen Fettsäuren mit Schwefelsäure destillirt. Da beim Uebersättigen der schwefelsauren Lösung mit Barythydrat neben dem ammoniakalischen noch ein anderer, nicht unangenehmer, aromatischer Geruch wahrnehmbar wurde, so wurde die verfaulte Flüssigkeit mit Barythydrat destillirt und das Destillat in Salzsäure aufgefangen. Die salzsaure Lösung verdunstet hinterliess neben Salmiakkrystallen auch ein in rhombischen Nadeln krystallisirendes Salz, das durch Krystallisation aus absolutem Alkohol von Salmiak frei erhalten wurde. Um die Base zu isoliren, wurde das salzsaure Salz mit Natronlauge zersetzt, worauf sie sich als ölige Schicht abschied. Durch Schütteln mit Aether, Verdunsten der ätherischen Lösung wurde so die ölige Base von einem eigenthümlichen, nicht unangenehmen Geruch erhalten. Dieselbe absorbirte stark Kohlensäure an der Luft und nach längerem Stehen bildete sich das Carbonat als eine blättrig krystallinische Masse. Das kohlensaure Salz wurde von Neuem in Salzsäure gelöst und mit alko-

holischem Platinchlorid gefällt. Das abgeschiedene Platinsalz, in heissem Wasser leicht, in kaltem nur sehr wenig löslich, liess sich sehr leicht umkrystallisiren und erwies sich unter dem Mikroskop als durchaus homogen, aus schönen flachen Nadeln bestehend.

Die Analysen des Chloroplatinates gaben folgende Zahlen: C 28,68, H 3,99, Pt 30,17. Die erhaltenen Zahlen stimmen auf die Formel eines Platinsalmiaks von der Zusammensetzung $(C_8H_{12}N)_2$, 2(HCl), $PtCl_4$, welche C 29,33, H 3,67 und 30,16 Pt verlangt, somit isomer mit Aldehyd-Collidin ist. Nencki glaubt, dass diese Base wahrscheinlich Isophenylaethylamin $= C_6H_5 - CH\begin{matrix}CH_3\\NH_2\end{matrix}$ ist.

Bisher habe ich nur einen einzigen grösseren Versuch behufs Darstellung der Ptomaine aus Leim ausführen können. 2 Kilo gewöhnlichen Tischlerleims in 5 Liter Wasser, unter Zusatz von etwas Schlemmkreide, gelöst, wurden mit einigen Tropfen in hochgradige Fäulniss übergegangenen Eiweisses inficirt und 10 Tage lang einer Temperatur von 35° C. im Brutofen ausgesetzt. Die Fäulniss war nach Ablauf dieses Termines, wie der Geruch und die Gasentwicklung lehrten, sehr weit vorgeschritten und der grösste Theil des Leims durch den Fäulnissprocess absorbirt. Das Gemenge wurde dann mit Salzsäure schwach angesäuert, auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand wiederholt mit Alkohol erschöpft. Die mehrmals durch Eindampfen und Wiederaufnehmen mit Alkohol von anorganischen Bestandtheilen und unzersetztem Leim befreiten Auszüge wurden dann durch Kochen mit Thierkohle von harzigen und gefärbten Beimengungen getrennt und darauf in Alkohol gelöst. Die

durch Platinchlorid in diesem gereinigten alkoholischen Auszuge erzielten Niederschläge wurden wiederholt aus heissem Wasser umkrystallisirt. Ein alsdann in prachtvollen Warzen anschiessendes Platindoppelsalz von durchweg homogenem Gefüge bewies, dass nunmehr hier ein durchaus einheitliches Product vorlag. Nach der Analyse dieses Platindoppelsalzes handelte es sich wiederum um Neuridin.

	Versuch		Theorie
	LXIII.	LXIV.	
Platinprocente	38,54	—	38,44
Stickstoffprocente	—	5,8	5,44

Auch nach Zerlegung dieses Platindoppelsalzes durch Schwefelwasserstoff gelang es mir, das salzsaure Neuridin daraus in Substanz darzustellen und durch Prüfung der chemischen Eigenschaften mich von seiner Reinheit zu überzeugen. Uebrigens ist der gefaulte Leim ein ausgezeichnetes Material, um grössere Mengen von Neuridin sich zu verschaffen. Bei keiner der von mir unternommenen Versuchsreihen habe ich mich einer so reichen Ausbeute an Neuridin zu erfreuen gehabt, als wie gerade bei dieser Art der Fäulniss.

Aus den eingeengten Mutterlaugen des Neuridin krystallisirten lange Nadeln heraus, welche der Analyse gemäss als der Platinsalmiak des Dimethylamins anzusprechen waren.

	Gefunden		Berechnet für
	XLV.	XLVI.	$[NH(CH_3)_2HCl]_2PtCl_4$
Pt	39,43	—	39,36
N	—	5,71	5,56

Bei der Zersetzung dieses Platinsalzes durch Schwefelwasserstoff konnte ich mir auch das leicht zerfliessliche

salzsaure Dimethylamin in Substanz darstellen. Die nach dem Herauskrystallisiren des Dimethylamins restirenden Laugen mit Schwefelwasserstoff von Platin befreit enthielten eine Substanz von Muscarin ähnlicher Wirkung, deren Menge aber nicht genügte, um die chemische Zusammensetzung derselben zu erforschen. Die Destillation dieses syrupösen Rückstandes mit Kalilauge liess nur Ammoniak übergehen. Der Nachweis des Collidins im gefaulten Leim war mir somit nicht geglückt. Auch die Destillation der in Alkohol nicht übergegangenen Leimrückstände mit Barythydrat setzte in der Vorlage, welche mit Salzsäure beschickt worden war, nur Ammoniak ab. Ob nun in dem Nencki'schen Versuche die Combination der Nährsubstrate, Leim und Pancreas, das Auftreten des Collidins zur Folge hatte, werden weitere Versuche ergeben.

F. Ueber Ptomaine aus fauler Hefe.

Die Hefe, die Spenderin des Sepsins, durfte natürlich bei einer Untersuchung auf Ptomaine nicht übergangen werden. Es wurden wiederholt 4 Pfund ausgewaschener Hefe mit ebensoviel Wasser und etwas Schlemmkreide nach vorheriger Inficirung mit wenigen Tropfen fauler Eiweisslösung 4 Wochen lang der Sommertemperatur in einem bedeckten Gefässe ausgesetzt. Unter vorsichtigem Zusatz von Salzsäure wurden alsdann die Massen erwärmt, abfiltrirt und vorsichtig eingedampft. Nachdem die anorganischen Salze und viel Ammoniak herauskrystallisirt war, wurden die durch Alkohol wiederholt aufgenommenen Laugen in kaltem Wasser gelöst und durch Kochen mit Thierkohle entfärbt. Nach Verjagen des Wassers blieb eine leicht zerfliessliche

Masse zurück, die in absolutem Alkohol ohne Weiteres sich löste und unter dem Exsiccator zu unter einander verfilzten Nadeln erstarrte. Die daraus dargestellte Platindoppelverbindung präsentirte sich in Nadeln und gab Platin- und Stickstoffprocente, welche mit denen des Dimethylamin-Platinsalzes $[NH(CH_3)_2ClH]_2PtCl_4$ zusammenfallen.

	Versuch		Theorie
	LXVII.	LXVIII.	
Pt	39,25	—	39,36
N	—	5,55	5,56

G. Ueber die Genese der Ptomaine.

Die Entstehung der Ptomaine war bei der bisherigen mangelhaften Kenntniss derselben naturgemäss in vollkommenes Dunkel gehüllt. Ob das Eiweiss oder welche anderen Bestandtheile des thierischen Organismus das Material dafür lieferten, darüber waren noch nicht einmal Vermuthungen laut geworden. Der Umstand, dass nur in der ersten Zeit der Fäulniss basische Producte sich bilden, bei weiterem Fortschreiten dieselben aber wieder verschwinden, legte den Gedanken nahe, dass die ersten Umwandlungsproducte des Eiweiss es sind, aus welchen die Fäulnissbasen sich abspalten. In der That ist es mir auch gelungen, aus den Peptonen mittelst Amylalkohol einen derartigen Körper zu isoliren, dessen chemische Individualisirung allerdings noch aussteht. Die erste von mir chemisch genau charakterisirte Fäulnissbase, das Neuridin, habe ich aus Fleisch von Säugethieren bei rasch progressiver Fäulniss am reichlichsten am 5.—6. Tage gefunden, während dasselbe am 8. Tage

der Fäulniss gewöhnlich schon wieder verschwunden war. Bei der Fäulniss des Fleisches ohne Wasserzusatz und bei Zimmertemperatur geht die Bildung des Neuridins viel langsamer von Statten, hört aber auch nach einiger Zeit vollkommen auf. Eine recht erhebliche Ausbeute an Neuridin lieferte ausser faulem Leim auch das gefaulte Fleisch der Häringe und Dorsche. Aus Fleisch sowohl von Säugethieren oder Fischen, aus faulem Leim und Käse, nicht aber aus Fibrin und Eiweiss erhielt ich diese Substanz, und giebt dieser Umstand einen Hinweis darauf, dass dieser Körper aus irgend einem Bestandtheil des Fleisches resp. des Leimes selbst entstehen muss. Präformirt im Fleische kommt er jedenfalls nicht vor, denn Verarbeitung grösserer Mengen frischen Fleisches verlief resultatlos. Ich glaubte anfänglich in dem Kreatin die Quelle des Neuridin suchen zu müssen, doch ergab die Fäulniss desselben kein Resultat. Es entstand daraus neben Essigsäure und Ammoniak noch andere, vorläufig von mir noch nicht näher definirte Substanzen. Ich begegnete indessen dem Neuridin bei der Verarbeitung einer grösseren Menge (5 Schock) Eier auf Cholin nach der üblichen Zersetzung mit Baryt. Werden nämlich die nach der Erschöpfung mit absolutem Alkohol, welcher bekanntlich das Cholin aufnimmt, restirenden syrupösen Massen in Wasser gelöst und alsdann durch Schwefelsäure, wobei jeder Ueberschuss möglichst vermieden werden muss, der Baryt ihnen entzogen und nach Entfernung des schwefelsauren Baryts die Flüssigkeit wieder eingeengt und mit Alkohol versetzt, so fällt bei Platinchloridzusatz ein wolkiger Niederschlag zu Boden, der wiederholt aus heissem Wasser umkrystallisirt in langen Nadeln sich ausscheidet. 2 Analysen dieses Platindoppelsalzes gaben ein Mal: 38,26 pCt. Pt, das andere

Mal: 38,48 pCt. Pt, während Neuridin-Platinchlorid 38,49 pCt. Pt verlangt. Es scheint das Neuridin aber nur in sehr geringer Menge im Eigelb vorzukommen, da ich bei der Verarbeitung von 1—2 Schock Eier nicht einmal zur Analyse genügende Mengen daraus darstellen konnte. Wahrscheinlich befindet sich das Neuridin in einer ähnlichen Verbindung in den Eiern wie das Cholin, aus der es durch das Kochen mit Barytwasser erst frei gemacht wird. Es wird dann auch verständlich, dass in frischem Fleisch das Neuridin nicht nachzuweisen ist, weil es in demselben in einer dem Lecithin ähnlichen Verbindung enthalten ist, aus der es erst durch den Fäulnissprocess in Freiheit gesetzt wird, um dann durch denselben weiter zerstört zu werden. Vollkommen bewiesen wird diese Annahme erst dann sein, wenn es mir gelungen sein wird, beim Kochen von frischem Fleisch mit Barytwasser auch das Neuridin darzustellen, worüber demnächst Versuche angestellt werden sollen.

Die Genese der Vinylbase, des Neurins, lässt sich a priori durch theoretische Deductionen leicht erschliessen. Am ungezwungensten ist die Annahme, dass zunächst durch den Fäulnissprocess ein Zerfall des Lecithins in seine Componenten eingeleitet werde und dass weiterhin aus der Oxäthyliumbase, dem Cholin, durch Abspaltung eines Molecüls Wasser die Vinylbase, das Neurin, hervorgeht. Wenn sich auch nicht leugnen lässt, dass kaum eine andere Auffassung zulässig ist, so muss ich doch bekennen, dass ein directer Nachweis dieses supponirten Vorganges mir noch nicht geglückt ist. Allerdings lässt sich nach Baeyer bei dem Cholin durch Behandlung mit Jodwasserstoff in zugeschmolzenem Rohre bei hoher Temperatur und nachheriger Dejodirung durch nasses Silberoxyd dieser Vorgang künstlich er-

zielen. Durch diese Experimente ist der Beweis erbracht, dass aus der Oxäthyliumbase, dem Cholin, einer nach meinen Versuchen relativ ungiftigen Substanz, ein so äusserst toxisch wirksamer Körper wie die Vinylbase, das Neurin, einfach durch Abspaltung eines Molecüls Wassers sich bildet. Auch bei der Fäulniss kann der Process nicht anders ablaufen, doch habe ich denselben bei Versuchen mit reinem Cholin noch nicht nachahmen können. Das Cholin für sich oder mit stickstoffhaltigen Substanzen und Nährsalzen vermengt, in verdünnter oder concentrirter Lösung durch den Fäulnissprocess bis zum Neurin abzubauen, ist mir bisher nicht gelungen. Selbst die Fäulniss bei höheren Temperaturen vermochte das Cholin nur äusserst langsam zu zerstören und schliesslich blieb nichts weiter übrig als Trimethylamin; denn das aus der fauligen Zersetzung des Cholins erhaltene leicht zerfliessliche salzsaure Salz, in das Platinsalz verwandelt, enthielt 37,1 pCt. Pt, Trimethylamin verlangt 37,28. Welche Einflüsse es nun sind, die bei der Fäulniss aus dem Cholin ein Molecül Wasser herausbrechen, um dasselbe in Neurin überzuführen, das bleibt noch Gegenstand weiterer Ermittelungen. Im Laufe der hier folgenden Versuche glaube ich aber Anhaltspunkte gefunden zu haben für die Existenz des Cholins neben dem Neurin im thierischen Organismus. Behufs Darstellung von Cholin habe ich nämlich wiederholt grössere Mengen menschlicher Gehirne mit Barythydrat gekocht. Der überschüssige Baryt wurde durch Kohlensäure entfernt, das Filtrat eingedampft und wiederholt mit absolutem Alkohol aufgenommen und die in Lösung gegangenen Basen durch Platinchlorid ausgefällt. Beim Umkrystallisiren dieser Platinverbindung zeigte sich, dass ein Theil bald in die wässerige Lösung übergeht, während

der andere Theil als amorpher gelber Körper ausfällt. Eine Analyse des leicht löslichen, beim Eindampfen in schönen Krystalltafeln sich präsentirenden Platinsalzes gab 31,38 pCt. Pt, war somit der Hauptsache nach wohl Cholin, welches 31,85 pCt. Pt. verlangt. Die Schwierigkeit, welche schon Schmiedeberg hervorhebt, diese Krystalle von den ihnen beigemengten amorphen Massen zu reinigen, dürfte auch hier der Grund für den etwas zu niedrigen Platingehalt zu sein. Jene amorphen, neben dem Cholin vorkommenden Platinverbindungen, welche Schmiedeberg für leim- oder peptonartige Körper hält, habe ich bei verschiedenen Versuchen aus recht viel heissem Wasser umkrystallisirt und von den beim Erkalten sich abscheidenden amorphen Massen, welche häufig Neigung zu Häutchenbildung zeigten, abfiltrirt und das klare Filtrat mit Alkohol gefällt. Diese wiederholt umkrystallisirten amorphen Platinverbindungen erwiesen sich grösstentheils als Salmiak; einmal erhielt ich aber aus der wiederholt umkrystallisirten Platinverbindung 33,91 pCt. Pt und die wiederholt gereinigte Platinverbindung einer anderen Darstellung gab folgende Werthe:

	Gefunden			Berechnet für
	LXXIV.	LXXV.	LXXVI.	$(C_5H_{12}N)_2PtCl_6$
Pt	33,63	33,86	—	33,96
N	—	—	5,42	4,8

Die hier mitgetheilten Zahlen, besonders die des Platin, lassen wohl keinen Zweifel zu, dass die vorliegende Platinverbindung die des Neurin war. Allerdings ist es auffällig, dass diese Substanz nur in sehr geringen Mengen vorhanden war, häufig sogar ganz vermisst wurde. Meiner Ansicht nach konnte dies darin begründet sein, dass beim Kochen

mit Bariumhydroxyd die dadurch in Freiheit gesetzten Basen bald tiefgreifende Zersetzung erleiden, wofür das massenhafte Auftreten von Ammoniak spricht. Da man es nun nicht in der Hand hat, selbst durch nur kurze Einwirkung von Bariumhydrat die Zersetzung in der Weise zu leiten, dass jede weitgehende Veränderung ausgeschlossen wird, so habe ich es für zweckmässig gehalten, an Stelle des Bariumhydrats mit Salzsäure zu arbeiten. Die zerquetschte Gehirnmasse von menschlichen Individuen, die noch nicht allzu lange mit dem Tode abgegangen waren, so dass die Gehirne noch vollkommen intact von der fauligen Zersetzung waren, wurde mit einer 2procentigen Salzsäurelösung auf dem Wasserbade 2 Stunden lang digerirt, alsdann abfiltrirt und das Filtrat eingedampft, wobei durch Zusatz von Soda stets eine schwach saure Reaction gesichert wurde. Nach dem Abfiltriren der nicht in Lösung gebrachten Massen wurde das Filtrat auf dem Marienbade eingetrocknet, wiederholt mit Alkohol aufgenommen und wieder eingedampft. Nach dieser wiederholten Reinigungsprocedur blieb schliesslich ein in langen Nadeln krystallisirendes Salz zurück, das unlöslich in absolutem Alkohol, hingegen äusserst löslich in Wasser war. Das Platindoppelsalz dieser Verbindung enthielt 38,52 pCt. Pt, die Platindoppelverbindung des Neuridin verlangt 38,49 pCt. Pt. Der Nachweis von Neuridin im frischen menschlichen Gehirn war somit geführt. Die von der verdünnten Salzsäure nicht angegriffenen Gehirnmassen wurden nunmehr mit concentrirter Salzsäure zwei Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, durch Soda die Salzsäure abgestumpft und dann bis zur Trockne eingedampft. Neben einem violetten, in Wasser und absolutem Alkohol fast unlöslichen Farbstoff ging aus dem Trocken-

rückstand in den absoluten Alkohol eine Substanz über, deren Platindoppelsalz in prachtvollen, über einander geschobenen Tafeln krystallisirte, mit einem Platingehalte von 31,85 pCt. Es war somit Cholin auf diese Weise in ganz reinem Zustande gewonnen worden, denn dasselbe verlangt Pt = 31,87 pCt. — Neurin, die Vinylbase, war also nach dieser Methode nicht erhältlich gewesen, dagegen scheint dieselbe zur Reindarstellung des Cholins, der Oxäthylammoniumbase, geeignet zu sein. Jedenfalls lässt sich die Anschauung von dem Nebeneinandervorkommen des Cholins und Neurins im menschlichen Gehirn, wie wenigstens die von mir unternommenen Barytzersetzungen der Gehirnmasse lehren, nicht von der Hand weisen, und muss weiteren Arbeiten es überlassen bleiben, darüber in der Zukunft Aufklärung zu bringen.

Eine Discussion über die Art und Weise der Entstehung des Oxydationsproductes des Cholins, des Muscarins, sowie der anderen von mir bei der Fäulniss aufgefundenen Basen könnte nur auf dem Boden an und für sich unfruchtbarer hypothetischer Vorstellungen erfolgen. Vorläufig muss es eben genügen, die Bildung dieser Körper bei der Fäulniss aufgedeckt zu haben. Nur bezüglich des unter den basischen Fäulnissproducten des Käses aufgefundenen Trimethylamin ist die Annahme der Entstehung desselben aus dem zersetzten Cholin, das ja, wie ich oben gezeigt habe, durch die Fäulniss schliesslich in Trimethylamin und Essigsäure zerfällt, wohl aufrecht zu erhalten. Wahrscheinlich ist auch der Ursprung des Dimethylamin in der Zerstörung einer hoch zusammengesetzten organischen Base zu suchen.

Schlussbemerkungen.

Die Vorstellung über die Natur der Ptomaine hat, wie ich glaube, durch die thatsächlichen Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen einen festeren Halt gewonnen und es lässt sich nunmehr hoffen, dass dadurch dem vagen Treiben der Hypothesenmacher, welche gerade dieses Capitel der Medicin mit seinen in der Ferne winkenden, räthselhaften Giften als günstige Arena ihrer Phantasmen betrachteten, der Boden entzogen ist. Die erste Aufgabe, jenes dunkle Allerlei, welches man als Ptomaine bezeichnete, zunächst in greifbare Gestalt zu bringen, d. h. das Vorkommen chemisch wohl charakterisirter Individuen festzustellen, war wegen der Hinfälligkeit des zu bearbeitenden Materials mit vielerlei Schwierigkeiten verbunden, welche dadurch noch eine Steigerung erfuhren, dass die gangbaren Isolirungsmethoden grösstentheils versagten. Nach vielen fruchtlosen Vorversuchen ist es mir erst allmälig gelungen, zweckentsprechende Methoden ausfindig zu machen. Demgemäss habe ich in der vorliegenden Abhandlung mein Hauptaugenmerk der Methodik zugewendet, vermöge deren eine Reihe von neuen Körpern für die thierische Chemie gewonnen sind, und die auch für die Zukunft noch weitere Früchte verheisst. Der tradionellen Anschauung zu Liebe habe ich für die basischen Stoffwechselproducte der Fäulnissbacterien die Bezeichnung Ptomaine, wie ich oben begründet, beibehalten und meine auch, dass für die noch eventuell zu isolirenden basischen Producte mancher pathogenen Bacterien, seien dieselben giftig oder ungiftig, der Ausdruck Ptomaine traditionell werden sollte, weil dadurch die Zusammengehörigkeit aller dieser chemischen Körper

gemäss ihrer Genese und Bedeutung für den thierischen Organismus anerkannt würde. Nach Kobert's Vorschlag wäre es allerdings empfehlenswerther, den Namen Ptomain in Ptomatin umzuändern, weil der Ausdruck Ptomain den Gesetzen der Grammatik zuwiderläuft, insofern als der Stamm von πτῶμα, seinem Genitive zufolge, πτωμαι ist. Doch muss es den Ansichten weiterer Forscher auf diesem Gebiete überlassen werden, ob eine sprachliche Umwandlung der usuellen Bezeichnung nöthig sein dürfte.

Die von mir bisher isolirten und durch Elementaranalyse, physiologische und chemische Reaction wohl charakterisirten Körper sind also das Neuridin, Neurin, Muscarin, Aethylendiamin, Gadinin, Dimethylamin, Trimethylamin und Triaethylamin. Von diesen Körpern sind das Neurin, Muscarin, Aethylendiamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Triaethylamin auf synthetischem Wege bekanntlich bereits dargestellt worden; das Muscarin ist von Schmiedeberg als giftiges Princip des Fliegenpilzes (Agaricus muscarius) erkannt worden, während die anderen hier beschriebenen Körper das Neuridin und das Gadinin in der Chemie bisher unbekannt waren. Ueber das Vorhandensein all dieser Substanzen im thierischen Organismus war, mit Ausnahme des Trimethylamin, bisher nichts bekannt, allerdings soll nach Liebreich das Neurin die eine Componente des von ihm aus Gehirnmasse dargestellten Protagons sein, eine Ansicht, die bekanntlich von vielen Seiten (Hoppe-Seyler, Schmiedeberg) energisch zurückgewiesen wurde. —

Die chemische Differenz der isolirten Ptomaine liess von vornherein die beliebte Annahme eines Gruppenreagens für die Ptomaine illusorisch erscheinen. In der That habe ich die von Boutmy und Brouardel angegebene all-

gemeine Reaction auf Ptomaine (Blaufärbung derselben bei Zusatz von Ferricyankalium und Eisenchlorid) niemals erhalten können. Den von Gautier gegen diese Reaction bereits gemachten Einwänden stimme ich vollkommen bei und glaube, dass die Blaufärbung durch die beigemengten Peptone verursacht wird, da ja Boutmy und Brouardel ebenso wie ihre Vorgänger nur mit syrupösen Extracten operirten. Während des Druckes dieser Arbeit wird von H. Wefers Bettink und W. J. L. van Dissel eine Reaction bekannt gegeben, welche charakteristisch für die Ptomaine sein soll. Kein Pflanzenalkaloid, mit Ausnahme des Morphins, soll der Angabe jener Autoren zu Folge diese Reaction zeigen. Dieselbe besteht darin, dass man in 1 Tropfen einer 1procentigen Salzsäure etwa 1 mgrm. eines Ptomains löst und dazu 1 Tropfen einer Lösung hinzufügt, welche dargestellt ist durch Auflösen von 2 grm. krystallisirten Eisenchlorids in 2 ccm. einer 1procentigen Salzsäure, dieses Gemisch wird auf 100 ccm. verdünnt und dann noch 0,5 grm. Chromsäureanhydrid zugesetzt; diese Mischung soll dann trotz des vorhandenen Oxydationsmittels mit Kaliumferricyanid sofort Berlinerblau geben. Welche Ptomaine nun die Herren Bettink und van Dissel zur Prüfung ihrer Reaction angewendet haben, um daraus die Berechtigung herzuleiten, ein Gruppenreagens in die Wissenschaft einzuführen, verrathen diese Autoren zwar nicht, ich kann aber nur so viel zur Berichtigung hinzufügen, dass von den von mir oben beschriebenen reinen Ptomainen kein einziges die Blaufärbung mit dem so complicirten Reagens eingeht. So weit ich bisher gesehen habe, verhalten sich die verschiedenen Ptomaine gegen die gebräuchlichen Alkaloidreagentien ganz verschiedenartig, ein Verhalten, das

bei der differenten chemischen Constitution der einzelnen Ptomaine a priori als naturgemäss zu erwarten stand. Nur die Phosphormolybdänsäure giebt mit allen Ptomainen Niederschläge; doch dürfte dieser Umstand nicht befremden, da bekanntlich dieses sogenannte Gruppenreagens fast alle Ammoniakverbindungen ausfällt.

Sehr bemerkenswerth erscheint es, dass, so lange die Ptomaine nicht in chemisch reinem Zustande dargestellt sind, so ziemlich alle in der Praxis gebräuchlichen Extractionsmittel dieselbe aufnehmen; besonders der Amylalkohol besitzt in hohem Grade die Eigenschaft, die Ptomaine, wie überhaupt viele thierische Substanzen, so lange dieselben noch verunreinigt sind, aufzulösen. In Folge dessen eignet sich der Amylalkohol, wie ich bereits in meinen ersten Mittheilungen erwähnte, ganz vorzüglich zur Gewinnung der Ptomaine, und gelang mir auch die erste Darstellung des Neuridins damit, obwohl das reine Neuridin in Amylalkohol nur sehr wenig löslich ist. Doch ist das Arbeiten mit Amylalkohol, abgesehen davon, dass man das Handelspräparat stets vorher selbst noch einmal reinigen muss, um nicht etwa, wie bereits oben bemerkt ist, durch das von Haitinger daraus isolirte Pyridin Täuschungen ausgesetzt zu werden, mit zu viel Unannehmlichkeiten für Respirations- und Circulationsorgane verknüpft. Dass der absolute Aethylalkohol sowie Gemenge von Aethylalkohol und Aether reine Ptomaine leicht lösen und darum neben den Fällungsmethoden bei der Isolirung der Ptomaine wichtige Dienste zu leisten vermögen, habe ich wiederholt bewiesen. Bei dem Gebrauch von Lösungsmitteln behufs Darstellung von Ptomainen kann man aber nicht Vorsicht genug obwalten lassen, wie die neuesten Erfahrungen lehren. So

hat Guareschi nicht nur im käuflichen Amylalkohol, gleich Haitinger, Pyridin, und zwar bis zu 0,5 pCt. nachweisen können, sondern auch im Petroleumäther und Petroleumbenzin das Vorhandensein von mit dem Pyridin verwandten Alkaloiden constatirt. Demgemäss bleiben nach Husemann nur Aether und Chloroform als Auszugsmittel übrig, welche stets frei von ptomainähnlichen Körpern sind. Dass aber durch das Chloroform gleichfalls Umsetzungen eingeleitet und in Verbindung mit den thierischen Extracten sogar neue giftige Körper (Carbylamine) gebildet werden können, habe ich bereits bei Besprechung der Arbeiten von Guareschi und Mosso, sowie der von Gautier und Étard betont. Auch das Arbeiten mit Säuren zur Darstellung der Ptomaine kann auf Irrwege leiten; jedoch sind diese mit absoluter Sicherheit zu vermeiden, wenn man, wie ich es gethan habe, nur mit Salzsäure, und zwar in der Weise arbeitet, dass man sorgfältig darauf achtet, dass der Säureüberschuss stets ein möglichst geringer bleibt. Dagegen läuft man allerdings bei der Operation mit Schwefelsäure, welche das Dragendorff'sche Verfahren erheischt, leicht Gefahr, Kunstproducte zu schaffen, da sich, wie Guareschi und Mosso vor Kurzem auch hervorgehoben haben, die Einwirkung dieses kräftigen Reagens auf thierische Gewebe gar nicht controliren lässt. In gleicher Weise sind auch die durch Destillation mit Alkalien oder Erdalkalien erhaltenen Resultate mit Vorsicht aufzunehmen, da man nicht wissen kann, ob es sich hier um eine primär durch den Fäulnissprocess gebildete Base oder um durch diese energischen Reagentien aus irgend einem thierischen Stoffe abgespaltene Zersetzungsproducte handelt. Substanzen wie das Aethylendiamin vertragen allerdings die Destillation mit Aetzalkalien.

Doch halte ich es für angezeigt, in der Weise zu verfahren, wie es oben geschehen ist, nämlich zuerst das primäre Vorhandensein derartiger flüchtiger Basen durch andere jede Umsetzung ausschliessende Methoden nachzuweisen und dann erst auf die Destillation mit Alkalien oder Erdalkalien zurückzugreifen.

Von den von mir gefundenen Ptomainen überrascht uns zunächst das Neuridin durch seine Allgegenwart. Nicht nur in dem durch Fäulniss zersetzten Fleisch von Mensch, Pferd, Rindvieh und Fisch, nicht nur in faulem Käse und Leim war das Neuridin vorhanden, sondern auch in organischen Bestandtheilen, welche den Angriffen der Fäulnissorganismen nie ausgesetzt gewesen waren, wie in frischen Eiern, frischem menschlichen Gehirn, wurde das Vorkommen von Neuridin constatirt. Dass eine derartig in ganz heterogenen Organen weit verbreitete Substanz von hervorragender Bedeutung für den Stoffwechsel sein muss, ist klar, und es ist nun weitere Aufgabe, die biologische Rolle des Neuridins zu ergründen. Die Bildung der anderen von mir gefundenen Ptomaine scheint von dem Ausgangsmaterial abhängig zu sein; denn das Neurin wurde nur bei der Fleischfäulniss aufgefunden, während das Muscarin, Aethylendiamin, Gadinin und Triaethylamin specifische Producte der Fischfäulniss sind und das Dimethylamin nur aus faulem Leim und fauler Hefe dargestellt werden konnte.

Es zerfallen also diese Ptomaine in giftige und ungiftige. Man ist aber nicht mehr berechtigt, von einem Sepsin als der Quelle der chemisch putriden Infection zu sprechen, da bereits in meinen Untersuchungen drei chemisch differente Stoffe, das Neurin, Muscarin und Aethylendiamin als auf den Organismus äusserst toxisch wirkend recognoscirt wurden. Man könnte höchstens den Ausdruck Sepsin als Gattungs-

namen für die giftigen Ptomaine des historischen Interesses wegen weiterführen. Die Annahme von der Entstehung chemischer Gifte durch die Action geformter oder ungeformter Fermente, welche sich bisher nur auf theoretische Argumente stützte, ist somit fest begründet. Der Angriff des Pepsin und noch mehr der Fäulnissbacillen auf die dem Organaufbau dienenden Substanzen zerbröckelt diese hochmolecularen Verbindungen in der Weise, dass neben vielen anderen Producten noch stickstoffhaltige Kohlenstoffverbindungen von ausgesprochenem basischen Charakter entstehen. Die Mehrzahl dieser alkaliähnlichen Stoffe schädigt, wie wir gesehen haben, in den Circulationsstrom von lebenden Wesen hineingeworfen, die Functionen des Organismus mehr oder weniger, sie heben unter Umständen dieselben gänzlich auf. Die Beschaffenheit des Nährbodens ist aber massgebend für die Synthesen bildende Kraft der Fäulnissbacillen. Auf Fleisch von Säugethieren ausgestreut, bleibt als Product der Thätigkeit dieser Bacterien das äusserst giftige Neurin zurück, während diese Microbien auf dem Fleische von Fischen ausgesäet, das nicht minder toxische Muscarin erzeugen, welches Factum um so bemerkenswerther ist, als wir das Vorkommen dieses heftigen Giftes bisher nur als an die Zellthätigkeit eines pflanzlichen Gebildes, nämlich des Agaricus muscarius, gebunden kannten. Die Natur des Nährsubstrates bestimmt also die gleichen Fäulnisserreger, zwei chemisch differente, wenn auch einander ziemlich nahestehende Trimethylammoniumbasen, wie das Muscarin ($C_5H_{15}NO_3$) und das Neurin ($C_5H_{13}NO$), welche aber mit den gleichen physiologischen Wirkungen begabt sind, abzuspalten.

Ebendieselben Fäulnissträger vermögen auch aus dem von ihnen occupirten Fischfleisch noch ein anderes Gift,

nämlich das Aethylendiamin, zu produciren, eine toxische Substanz, welche hinsichtlich ihres physiologischen Effectes im Vergleich zu der nach Luchsinger pharmakologisch zusammengehörigen Gruppe der Trimethylammoniumbasen wesentliche Differenzpunkte aufweist. Bestimmend für diese toxische Abweichung des Aethylendiamins gegenüber den Trimethylammoniumbasen dürfte wohl das hier die molekulare Anordnung beherrschende zweiwerthige Radical, das Aethylen, sein. Auch die Ammoniakbasen mit einwerthigem Radical, welche ich als Fäulnissproducte nachgewiesen habe, wie das Dimethylamin, Trimethylamin und Triäthylamin werden, in genügender Menge im Organismus kreisend, demselben verhängnissvoll, weshalb dieselben auch von diesem Gesichtspunkte aus Beachtung verdienen. Allerdings liegt die Vermuthung nahe, dass diese Ammoniakbasen nur Abkömmlinge höher zusammengesetzter Ptomaine sind.

Decken sich nun klinische Krankheitsbilder mit den durch die hier besprochenen Ptomaine hervorzurufenden Symptomencomplexen? Es ist immerhin misslich, die auf experimentellem Wege erzeugten Erscheinungen am Thiere in Parallele zu stellen mit den in Folge krankhafter Veränderungen am menschlichen Organismus zu Tage tretenden Symptomen. Die Sachlage gestaltet sich aber noch schwieriger bei dem Versuche, die Wirkungen von Giften auf den thierischen Organismus ohne Weiteres in Beziehung mit Krankheitserscheinungen beim Menschen zu setzen. Abgesehen von der bekannten differenten Empfänglichkeit der einzelnen Thierklassen gegenüber den chemischen Giften ist es eine unbestrittene Beobachtung, dass die thierisch-chemischen Gifte, welche dem Botulismus und Ichthysmus zu Grunde liegen müssen, auf Hunde und Katzen ohne je-

den Nachtheil sind. Indessen haben wir bei unseren Experimentalthieren nach der Application von Muscarin und Neurin eine Serie von Erscheinungen sich abspielen sehen, welche in bekannten Krankheitsbildern ihr Analogon finden. Es sind dies jene eigenthümlichen, reichlichen, wässrigen Ausleerungen von Seiten jener Organe, die in ihrer Gerüstsubstanz mit glatten Muskelfasern versehen sind. Diese Form der Vergiftung mit ihrem Choleraähnlichen Symptomencomplex ist als sogenannte Barbencholera beschrieben worden. Th. Husemann's Vorschlag, durch Experimente an Hunden hierüber Gewissheit zu erlangen, kann ich leider aus äusseren Gründen nicht entsprechen.

Jedenfalls fordert das Factum, dass Bacterien chemische Gifte aus thierischen Organbestandtheilen bilden, dazu auf, in den Abgängen von solchen Kranken, deren Leiden unzweifelhaft bacteritischen Ursprungs sind, nach etwaigen Ptomainen zu fahnden. Nach dem heutigen Stande der Wissenschaft wird man am ehesten durch die Untersuchung der Spaltungsproducte der als Krankheitsträger erkannten kleinsten Lebewesen nach dieser Richtung hin Erfolg erwarten dürfen. Ob auch die Materia peccans bei urämischen und comatösen Zuständen in durch perverse Umsetzung aus dem Organeiweiss abgespaltenen Ptomainen zu suchen ist, müssen weitere Untersuchnngen lehren. Von einschneidend praktischer Bedeutung aber ist jetzt schon der Nachweis von alkaloidähnlichen Substanzen beim Fäulnissprocess für die forensische Chemie. Allerdings müssen noch menschliche Leichen, welche verschiedenen Modificationen des Verwesungsprocesses anheimgefallen sind, auf ihren Gehalt an Ptomainen geprüft werden, eine Aufgabe, die ich bereits in Angriff genommen habe.

Analytische Belege.

Sämmtliche Kohlen- und Wasserstoff-Analysen wurden im geschlossenen Rohre mit Bleichromat ausgeführt. Bei den Stickstoffbestimmungen wurde das Dumas'sche Verfahren, häufig unter Benutzung des Schwartze'schen Apparates, der bekanntlich die Operation sehr vereinfacht, eingeschlagen. Die Kohlensäure wurde stets aus einem Entwicklungsapparat durch die Röhre geleitet. Die anderen Bestimmungen geschahen in der üblichen Weise.

Ad B.

I. 0,2770 gr. Substanz gaben 0,3404 CO_2 = 33,91 pCt. C und 0,2250 H_2O = 9,02 pCt. H.

II. (Nach Dumas) 0,1842 gr. Substanz gaben V = 24,5 bei 15,5 T und 765 B, also N = 15,66 pCt.

III. 0,2746 gr. Substanz gaben 0,4507 gr. AgCl, also Cl = 40,6 pCt.

IV. 0,2986 gr. Substanz gaben 0,2986 gr. AgCl, also Cl = 40,25 pCt.

V. 0,6150 gr. Substanz gaben 0,2688 gr. CO_2 = 11,92 pCt. C und 0,1700 H_2O = 3,13 pCt. H.

VI. 0,6068 gr. Substanz gaben 0,2648 CO_2 = 11,90 pCt. C und 0,1748 H_2O = 3,20 pCt. H.

VII. (Nach Dumas) 0,4599 gr. Substanz gaben V = 21,9 bei 16 T und 762 B, also N = 5,5 pCt.

VIII. 0,3558 gr. Substanz gaben 0,1358 gr. Platin = 38,17 pCt.

IX. 0,5294 gr. Substanz gaben 0,2015 gr. Platin = 38,06 pCt.

X. 0,2196 gr. Substanz gaben 0,0952 CO_2 = 11,82 pCt. C und 0,0692 H_2O = 3,5 pCt. H.

XI. (Nach Dumas) 0,3668 gr. Substanz gaben V = 17,6 bei 15,5 T und 756 B, also N = 5,5 pCt.

XII. 0,2714 gr. Substanz gaben 0,1024 gr. Platin = 37,7 pCt.

XIII. 0,4290 gr. Substanz gaben 0,1568 CO_2 = 9,96 pCt. C und 0,1186 H_2O = 3,07 pCt. H.

XIV. 0,5011 gr. Substanz gaben 0,1810 CO_2 = 9,8 pCt. und 0,1508 H_2O = 3,34 pCt. H.

XV. (Nach Dumas) 0,3588 Substanz gaben V = 17,6 bei 16,1 T und 751,5 B, also N = 5,65 pCt.

XVI. (Nach Dumas) 0,2694 gr. Substanz gaben V = 13,7 bei 18 T und 751 B, also N = 5,78 pCt.

XVII. 0,3519 gr. Substanz gaben 0,1370 gr. Platin = 38,93 pCt.

XVIII. (Nach Dumas) 0,2646 gr. Substanz gaben V = 35,4 bei 17,2 T und 762 B, also N = 15,5 pCt.

XIX. 0,2847 gr. Substanz gaben 0,2164 CO_2 = 20,72 pCt. C und 0,1209 H_2O = 4,7 pCt. H.

XX. 0,3077 gr. Substanz gaben 0,2357 gr. CO_2 = 20,86 pCt. C und 0,1320 gr. H_2O = 4,74 pCt. H.

XXI. (Nach Dumas und Schwartze) 0,2425 gr. Substanz gaben V = 9,00 bei B = 760 und T = 15, also N = 4,33 pCt.

XXII. 0,3030 gr. Substanz gaben 0,1017 gr. Platin = 33,56 pCt.

XXIII. 0,2910 gr. Substanz gaben 0,0957 gr. Platin = 33,62 pCt.

XXIV. (Dumas-Schwartze) 0,2172 gr. Substanz gaben V = 6,2 Ccm., bei B = 754 u. T = 20, also N = 3,24 pCt.

XXV. 0,2183 gr. Substanz gaben Au = 0,1013 = 46,40 pCt. Au.

XXVI. 0,2188 gr. Substanz gaben 0,1010 gr. Au = 46,38 pCt. Au.

XXVII. 0,2187 gr. Substanz gaben 0,2970 gr. AgCl = 33,65 pCt. Cl.

XXVIII. 0,7215 gr. Substanz gaben 0,5080 gr. CO_2 = 19,2 pCt. C und 0,3012 gr. H_2O = 4,63 pCt. H.

XXIX. 0,5103 gr. Substanz gaben 0,3630 gr. CO_2 = 19,4 pCt. C. und 0,2115 gr. H_2O = 4,6 pCt. H.

XXX. 0,2768 gr. Substanz gaben 0,0926 gr. Platin = 33,45 pCt.

XXXI. 0,2703 gr. Substanz gaben 0,0906 gr. Platin = 33,50 pCt.

XXXII. (Nach Dumas) 0,1376 gr. Substanz gaben V = 6,0 bei T = 15,9 und B = 755, also N = 5,2 pCt.

XXXIII. 0,2301 gr. Substanz gaben 0,0727 gr. Platin = 31,59 pCt.

XXXIV. 0,2070 gr. Substanz gaben 0,0625 gr. Platin = 31,93 pCt.

XXXV. 0,2081 gr. Substanz gaben 0,0661 gr. Platin = 31,76 pCt.

Ad C.

XXXVI. 0,2037 gr. Substanz gaben 0,0734 gr. Platin = 36,03 pCt.

XXXVII. 0,2560 gr. Substanz gaben V = 17,8 bei B = 760 und T = 23,5, also N = 7,81 pCt.

XXXVIII. 0,1517 gr. Substanz gaben 0,0589 gr. Platin = 38,82 pCt.

XXXIX. 0,2284 gr. Substanz gaben 0,0883 gr. Platin = 38,64 pCt.

XL. (Dumas-Schwartze) 0,2544 gr. Substanz gaben V = 13,20, bei B = 759 und T = 27, also N = 5,69 pCt.

XLI. (Dumas-Schwartze) 0,2869 gr. Substanz gaben V = 14,4, bei B = 760 und T = 25, also N = 5,58 pCt.

XLII. 0,4738 gr. Substanz gaben CO_2 = 0,2009 gr. = 11,55 pCt. C und H_2O = 0,1307 gr. = 3,06 pCt. H.

XLIII. 0,1923 gr. Substanz gaben 0,0803 gr. Platin = 41,75 pCt.

XLIV. 0,3094 gr. Substanz gaben 0,1301 gr. Platin = 42,04 pCt.

XLV. (Dumas-Schwartze) 0,3382 gr. Substanz gaben V = 18, bei B = 762 und T = 24, also N = 5,97.

XLVI. 0,4372 gr. Substanz gaben CO_2 = 0,0777 gr. = 4,90 pCt. C, H_2O = 0,0864 gr. = 2,20 pCt. H.

XLVII. 0,2147 gr. Substanz gaben 0,0890 gr. Platin = 41,46 pCt.

XLVIII. 0,1948 gr. Substanz gaben 0,0813 gr. Platin = 41,74 pCt.

XLIX. (Dumas-Schwartze) 0,2810 gr. Substanz gaben V = 14,8, bei B = 757,5 und T = 22,5, also N = 5,94 pCt.

L. 0,2310 gr. Substanz gaben 0,0699 gr. Platin = 30,26 pCt.

LI. (Dumas-Schwartze) 0,4706 gr. Substanz gaben V = 17,8, bei B = 762 und T = 18, also N = 4,36 pCt.

LII. (Dumas-Schwartze) 0,3900 gr. Substanz gaben V = 15, bei B = 765 und T = 21, also N = 4,33 pCt.

LIII. 0,5051 gr. Substanz gaben CO_2 = 0,3865 gr. = 20,86 pCt. H_2O = 0,2123 gr. = 4,67 pCt.

LIV. 0,1731 gr. Substanz gaben 0,0486 gr. Platin = 28,09 pCt.

LV. 0,1562 gr. Substanz gaben 0,0439 gr Platin = 28,10 pCt.

LVI. (Dumas-Schwartze) 0,2772 gr. Substanz gaben V = 10,4, bei B = 771,5 und T = 25, also N = 4,23 pCt.

LVII. 0,2811 gr. Substanz gaben CO_2 = 0,2403 gr. = 23,30 pCt. C und H_2O = 0,1381 gr. = 5,44 pCt. H.

LVIII. 0,3717 gr. Substanz gaben CO_2 = 0,3200 gr. = 23,41 pCt. C und H_2O = 0,1765 gr. = 5,30 pCt. H.

LIX. 0,2667 gr. Substanz gaben 0,0864 gr. Platin = 32,39 pCt.

Ad D.

LX. 0,1135 gr. Substanz geben 0,0438 gr. Platin = 38,58 pCt.

LXI. (Dumas-Schwartze) 0,3046 gr. Substanz gaben V = 15,4, bei B = 762 und T = 22, also N = 5,64 pCt.

LXII. 0,2180 gr. Substanz gaben 0,0810 gr. Platin = 37,15 pCt.

Ad E.

LXIII. 0,1453 gr. Substanz gaben 0,0560 gr. Platin = 38,54 pCt.

LXIV. (Dumas-Schwartze) 0,1100 gr. Substanz gaben V = 5,60, bei B = 761,5 und T = 20,5, also N = 5,80 pCt.

LXV. 0,1425 gr. Substanz gaben 0,0562 gr. Platin = 39,43 pCt.

LXVI. (Dumas-Schwartze) 0,2641 gr. Substanz gaben V = 13,2, bei B = 761 und T = 20, also N = 5,71.

Ad F.

LXVII. 0,2066 gr. Substanz gaben 0,0811 gr. Platin = 39,25 pCt.

LXVIII. (Dumas-Schwartze) 0,3143 gr. Substanz gaben V = 15,4, bei B = 765,5 und T = 23,5, also N = 5,55 pCt.

Ad G.

LXIX. 0,1278 gr. Substanz gaben 0,0489 gr. Platin = 38,26 pCt.

LXX. 0,1798 gr. Substanz gaben 0,0682 gr. Platin = 38,48 pCt.

LXXI. 0,1879 gr. Substanz gaben 0,0697 gr. Platin = 37,10 pCt.

LXXII. 0,2642 gr. Substanz gaben 0,0829 gr. Platin = 31,38 pCt.

LXXIII. 0,2657 gr. Substanz gaben 0,0898 gr. Platin = 33,91 pCt.

LXXIV. 0,2016 gr. Substanz gaben 0,0678 gr. Platin = 33,63 pCt.

LXXV. 0,2091 gr. Substanz gaben 0,0708 gr. Platin = 33,86 pCt.

LXXVI. 0,2053 gr. Substanz gaben V = 10, bei B = 762 und T = 25,7, also N = 5,42 pCt.

LXXVII. 0,2183 gr. Substanz gaben 0,0841 gr. Platin = 38,52 pCt.

LXXVIII. 0,2072 gr. Substanz gaben 0,0660 gr. Platin = 31,85 pCt.

Literatur.

Nencki, Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei der Fäulniss mit Pancreas. Bern 1876.

— Zur Geschichte der basischen Fäulnissproducte. Journ. f. praktische Chemie. Bd. 26. S. 47 (Jahrg. 1882).

Husemann, Arch. f. Pharmacie. Bd. 216. 3. Heft. 1880.

— Ebendaselbst. Bd. 217. 5. Heft. 1880.

— „ Bd. 219. 3. und 4. Heft. 1881.

— „ Bd. 220. 4. Heft. 1881.

— „ Bd. 221. 6. Heft. 1883.

— „ Bd. 222. 14. Heft. 1884.

Gussenbauer, Septhaemie, Pyohaemie und Pyosepthaemie. Stuttgart 1882. F. Enke.

Dragendorf, Die gerichtlich chemische Ermittelung der Gifte etc. St. Petersburg 1876.

Graebner, Beiträge zur Kenntniss der Ptomaine. Dorpat 1882.

Kobert, Jahrbücher der in- und ausländischen gesammten Medicin. Bd. 201. S. 1. 1884.

Panum, Bidrag til Laeren om den saalnalette eller septisce Infection. Bibliothek of for Laegar 1856.

— Das putride Gift, die Bacterien, die putride Infection oder Intoxicacation und die Septicaemie. Virchow's Arch. Bd. 60. S. 301. 1874.

Weber, O., Deutsche Klinik. 1864. No. 48—51 und 1865. No. 2—8.

Hemmer, Experimentelle Studien über die Wirkung faulender Stoffe auf den thierischen Organismus. München 1866.

Schwenninger, Ueber die Wirkung faulender organischer Substanzen. München 1866.

Stich, Charité-Annalen. 1853.

Thiersch, Pathologisch-anatomische Beobachtungen über Pyaemie nebst kritischen Bemerkungen über die Theorie der Pyaemie. München 1849.
Bence Jones u. Dupré, Pharmaceutische Centralhalle. XVI. No. 10 und Zeitschr. f. Chemie u. Pharm. 1866.
Bergmann, Das putride Gift und die putride Infection. I. Abth. Heft 1. Dorpat 1868.
Bergmann u. Schmiedeberg, Centralbl. f. d. medic. Wissensch. 1868. No. 32.
Zuelzer u. Sonnenschein, Berl. klin. Wochenschr. 1869. No. 12.
Rörsch u. Fassbender, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. S. 1064.
Schwanert, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. VII. S. 1322.
Hager, Pharmaceut. Centralhalle. XVI. No. 8.
Liebermann, L., Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. IX. S. 152.
Otto, J., Andeutung zur Ausmittelung von Giften. 5. Aufl. Braunschweig 1875. Bearbeitet von Dr. R. Otto.
Brouardel u. Boutmy, Annales d'hygiène publique et de med. légale. III. Série. Tome IV. p. 335.
Wolckenhaar, Correspondenzblatt des Vereins analyt. Chem. Jahrgang 1. 1878.
Moriggia u. Battistini, Gazz. clinic. ital. 1875, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1876.
Selmi, Sulle ptomaine ad alkaloidi cadaverici etc. Bologna 1878. cf. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1873. S. 142; 1875. S. 1198; 1876. S. 195 u. 197; 1878. S. 808 u. 1838; 1879. S. 279; 1880. S. 206.
Brugnatelli u. Zenoni, Journal de med. et chimie. T. XXVIII. 4. Série. p. 41.
Cortez cf. Dragendorff's Jahresb. 1878. S. 615.
Körbrich, Chem. Zeitung. V. S. 196. 1882.
Coppola, Gazz. clinic. XII. p. 511. 1883.
Béchamp, Comptes rendus. T. 94. p. 973.
Gautier, Journal de l'anat. et phys. T. 17. p. 333.
Bocci, Med. Centralbl. 1882.
Schiffer, Deutsche med. Wochenschr. 1883.
Gautier u. Étard, Comptes rendus. 94. p. 1601.
Guareschi u. Mosso, Arch. ital. di Biologie. 1883.
Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. VII. S. 274; Verhandl. d. phys. Gesellsch. zu Berlin. Jahrg. 1882—1883; Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XXVI. S. 1186, 1405; XVII. S. 415 u. 1137.

Willgerodt, Ueber Ptomaine. Freiburg i. B. 1883.
Maas, Fortschritte d. Med. 1883. S. 473.
Salkowski, E. u. H., Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. S. 1191.
Schmiedeberg u. Koppe, Das Muscarin. Leipzig 1869.
Harnack, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. IV. Bd. S. 168.
Schmiedeberg u. Harnack, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. VI. Bd. S. 101.
Liebreich, Annalen d. Chem. u. Pharm. Bd. 134. S. 29 u. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 2. S. 15.
Baeyer, Annalen d. Chem. u. Pharm. Bd. 140. S. 306 u. Bd. 142. S. 322.
Strecker, Annalen d. Chem. u. Pharm. Bd. 123. S. 353.
Hoppe-Seyler, Handbuch der phys. und pathol. chemisch. Analyse. V. Ausgabe.
Diakonow, Tübinger med.-chem. Unters. Heft 2. 1867. Heft 3. 1868 im Cbl. f. med. Wissensch. 1868. No. 1, 7. u. 28.
Wurtz, Annalen d. Chem. u. Pharm. Suppl. 6. S. 116 u. 197.
Glause u. Luchsinger, Fortschritte der Medicin. Bd. 2. S. 276.
Wefers, H., Betting und W. J. L. van Dissel. Nieuw Tijdschr. voor Pharm. Nederl. Févr. 1884; Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1884. S. 379.
Haitinger, Monatsblatt f. Chemie. III. S. 688.
Guareschi u. Monari, Riv. di Chim. Vol. II. F. 3. p. 190. 1884
Cloëz, Journal f. prakt. Chemie. 1853. S. 468.
Hofmann, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. IV. S. 666.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.

Weitere Untersuchungen

über

PTOMAINE.

Weitere Untersuchungen

über

PTOMAINE

CHEMICAL SOCIETY
BURLINGTON HOUSE, W.

von

Professor Dr. L. Brieger,
Assistent der ersten med. Universitäts-Klinik in Berlin.

Berlin 1885.
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.

In den letzten Decennien begegnen wir in der medicinischen und chemischen Literatur häufiger Angaben, denen zufolge bei Gelegenheit gerichtlicher Expertisen Substanzen in menschlichen Leichentheilen aufgefunden wurden, welche mit den für die gerichtliche Analyse zur Erkennung vegetabilischer Alkaloide gebräuchlichen Alkaloidreagentien Farbenveränderungen und Niederschläge eingingen, die aber von den bekannten pflanzlichen Alkaloiden durch charakteristische Eigenschaften sich bestimmt unterscheiden liessen. Man glaubte deshalb, es hier mit basischen Stoffwechselproducten von alkaloidähnlicher Beschaffenheit, durch Fäulnissbacterien geschaffen, zu thun zu haben. Nach Selmi's Vorgang benannte man bekanntlich diese als Fäulnissalkaloide angesprochenen Substanzen Ptomaine (von τὸ πτῶμα das Gefallene, der Leichnam). Ohne Rücksicht jedoch auf die Principien der exacten Chemie proclamirte man allerlei Extracte oder ungenügend gereinigte Krystallsyrupe als Ptomaine und auch gegenwärtig noch ergötzen sich einige Autoren damit, allerlei Syrupe als Ptomaine figuriren zu lassen. An diesen Endstationen der Untersuchungsreihen einer verflossenen Periode beginnt indessen erst die eigentliche allerdings recht mühevolle Forschung, insofern es doch nur ein Postulat zu erfüllen giebt, nämlich chemische Individuen, präcisirt durch chemische und physikalische

Eigenschaften und durch analytische Belege genau charakterisirt als Ptomaine vorzulegen. In Folge dessen kann, wie aus dem in meiner Monographie „über Ptomaine“ niedergelegten historischen Rückblick ersichtlich ist, nur Nencki als derjenige bezeichnet werden, welcher in dem Collidin ($C_8H_{11}N$), erhalten bei der Fäulniss von thierischem Leim, im Jahre 1876 das erste Ptomain in Händen hatte.

Die Gründe, welche für mich maassgebend waren, der Erforschung der Ptomaine mich zuzuwenden, habe ich in der eben citirten Monographie bereits näher erörtert und zugleich daselbst mitgetheilt, dass es mir gelungen ist, mittelst eigenartiger Methoden aus faulen Eiweiss- und Leimstubstanzen folgende Ptomaine zu isoliren: Neurin ($C_5H_{13}NO$), Muscarin ($C_5H_{15}NO_3$), eine Base von der Zusammensetzung des Aethylendiamins $C_2H_4(NH_2)_2$, Neuridin ($C_5H_{14}N_2$), Gadinin ($C_7H_{17}NO_2$), Triäthylamin $(C_2H_5)_3N$, Dimethylamin $(CH_3)_2NH$ und Trimethylamin $(CH_3)_3N$. Von diesen Körpern sind die drei zuerst genannten äusserst heftige Gifte.

Die Identität der von mir aus faulen Dorschen isolirten Base, welcher die empirische Formel $C_2H_8N_2$ zukommt, mit dem Aethylendiamin, kann ich nach neueren Untersuchungen nicht mehr aufrecht halten. Durch die Güte des Herrn Dr. Bannow in den Besitz einer erheblichen Quantität von künstlich dargestelltem Aethylendiamin gelangt, zeigt dieses Präparat recht wesentliche Unterschiede von der Fäulnissbase, insofern als es ein in heissem Wasser fast unlösliches Platinsalz und ein ziemlich schwer lösliches Goldsalz liefert und ausserdem ungiftig ist. Die Fäulnissbase hingegen giebt ein viel leichter lösliches Platinat, hingegen gar kein Goldsalz und ist äusserst giftig. Ueber die Natur der von

mir behufs Identificirung künstlich dargestellten Base, die der Fäulnissbase völlig glich, kann ich vorerst nichts Näheres äussern, um so mehr, als gerade die Amine der Fettreihe nach äusserst wenig studirt sind und bei der künstlichen Darstellung derselben bekanntlich eine ganze Reihe Basen zum Theil in Folge von Polymerisation gebildet werden, über die uns vorläufig noch jede Kenntniss fehlt.

Möglicherweise ist die giftige Fäulnissbase eine Aethylidenbase, und würde die giftige Eigenschaft dann vielleicht durch die eigenthümliche Anordnung der Amidogruppen im Kohlenwasserstoff

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CHX_2 \end{array}$$

beeinflusst werden. Ich hoffe, dass im Laufe der Versuche, welche Herr Bocklisch über die Ptomaine bei der Fischfäulniss auf meine Veranlassung hin anstellt, hierüber Aufklärung sich wird erzielen lassen. Es ist jedenfalls nicht von der Hand zu weisen, dass dem behufs Darstellung des Aethylendiamin gebrauchten Aethylenchlorid geringe Mengen Aethylidenchlorid beigemengt waren. Uebrigens ist ein Aethylidendiamin bislang synthetisch noch nicht dargestellt worden.

In der Thatsache nun, dass Bakterien chemische Gifte aus thierischen Organbestandtheilen abspalten, erblickte ich die Aufforderung, auch in den Abgängen und Organen von solchen Kranken, deren Leiden unzweifelhaft bacteritischen Ursprunges sind, nach etwaigen Ptomainen zu suchen. Ehe man aber an diese Untersuchungen herantreten konnte, musste zuerst die Natur jener Ptomaine festgestellt werden, welche sowohl bald nach dem Erlöschen des Lebens, als auch bei fortschreitender Verwesung der menschlichen Ca-

davertheile entstehen, um der Eventualität aus dem Wege zu gehen, derartige, durch den Zersetzungsprocess erzeugte Ptomaine als Producte pathogener Bacterien anzusehen. Zudem ist es für die gerichtliche Medicin und Chemie von einschneidender Bedeutung, dass dieses Forschungsgebiet möglichst bald aufgedeckt wird. Aus diesen Gründen entschloss ich mich, den bei der Verwesung menschlicher Organbestandtheile gesetzten Ptomainen nachzuforschen. Selbstverständlich galt es nur chemische Individuen zu unterbreiten, die nach Methoden zu gewinnen waren, welche jede Bildung von Kunstproducten, wie es sowohl bei Gautier und Étard, als auch bei Guareschi und Mosso höchstwahrscheinlich der Fall war[1]), von vornherein ausschlossen. Bisher ist aber noch kein chemischer Körper aus faulenden menschlichen Organbestandtheilen, welcher vor den Kriterien der reinen Chemie Stand hält, in der Literatur[2]) beschrieben worden. Trotz alledem fühle ich mich veranlasst, die hervorragenderen Untersuchungen, welche auf die Existenz von Ptomainen im menschlichen Cadaver hinweisen und über die ich früher nur in knapper Form referirt habe, hier ausführlicher wiederzugeben, weil vielleicht der eine oder der andere der Leser in die Lage kommen kann, bei gerichtlichen Expertisen

---

1) l. c. p. 40.

2) cf. Husemann, Arch. f. Pharmacie. Bd. 216—222; Gussenbauer, Septhämie etc. Stuttgart 1882. Encke; Dragendorf, Die gerichtlich-chemische Ermittlung der Gifte etc.; Otto, Anleitung zur Ausmittelung von Giften; Graebner, Beiträge zur Kenntniss der Ptomaine. Dorpat 1882; Willgeroth, Ueber Ptomaine. Freiburg 1883; Kobert, Jahrbücher der in- und ausländischen gesammten Medicin. Bd. 201. S. 1. 1884.

daraus Nutzen zu ziehen, und weil es auch immer willkommen geheissen wird, in einer monographischen Bearbeitung die wichtigeren, auf den Gegenstand bezüglichen Angaben gesammelt vorzufinden.

A. Historisches.

Dupré und Bence Jones haben bereits im Jahre 1866 das Vorkommen eines alkaloidartigen Körpers in allen Organen, Geweben und Flüssigkeiten des menschlichen und thierischen Körpers bemerkt. Dieser fragliche Körper wurde mittelst sehr verdünnter Schwefelsäure aus den betreffenden Theilen ausgezogen und liess sich dann aus der alkalisch gemachten, nicht aber aus der sauren Lösung mit Aether ausschütteln. Seine schwach saure Lösung wurde durch Jod, Jodquecksilberkalium, Phosphormolybdänsäure, Goldchlorid, Platinchlorid gefällt. Als charakteristisch für diesen Körper erwähnen die genannten Autoren blaue Fluorescenzerscheinungen, welche besonders die schwefelsaure Lösung zeigen, ähnlich denen einer Lösung von schwefelsaurem Chinin. Infolge dessen wurde dafür der Name animalisches Chinoidin vorgeschlagen. Es ist aber Dupré und Jones nicht gelungen, wägbare Mengen reiner Substanz darzustellen.

Sonnenschein und Zülzer haben 1869 verschiedene Macerationsflüssigkeiten aus dem anatomischen Institut zu Berlin, sowie Muskelfleisch vom Oberschenkel, das grob zerkleinert mit Wasser am warmen Ort bis 8 Wochen gefault hatte, nach Ansäuren mit Oxalsäure zum Syrup eingedampft und dann diesen Syrup mit kaltem absoluten Alkohol angerührt; der saure Alkoholrückstand wurde mit Aether zur Entfernung

der färbenden Substanz wiederholt geschüttelt, dann wurde der Aether abfiltrirt und der Rückstand bei 30° C. zur Trockene eingedampft, mit Kalilauge im Ueberschuss versetzt und mit Aether extrahirt. Dieser Aetherrückstand, welcher meist noch immer mit einer schmierigen, bräunlichen und stark süsslich-faulig riechenden Masse verunreinigt war, reagirte stark alkalisch und enthielt mikroskopische zarte, mandelförmige Krystalle. Dieselben, durch Umkrystallisiren gereinigt, zeigten folgende Reactionen:

1) Zusatz von Phosphormolybdänsäure bewirkte einen starken, gelblichen, flockigen Niederschlag.

2) Platinchlorid veranlasste einen bräunlich-gelben, rasch sich zusammenballenden,

3) Goldchlorid einen gelblichen, krystallinisch werdenden Niederschlag.

4) Jodlösung brachte einen kermesbraunen Niederschlag hervor.

5) Tanninlösung veranlasste eine weisse flockige Fällung,

6) Quecksilberchlorid einen starken käsigen, weissen Niederschlag.

Es lag also hier eine Base vor, ähnlich dem Atropin und Hyoscyamin. Ueber das physiologische Verhalten dieser Base wurde nur mitgetheilt, dass bei Einträufeln einer wässrigen Lösung dieser Base in das Auge bei Kaninchen und Hunden eine Erweiterung der Pupillen statt hatte. Bei Einspritzung in die Vena jugularis von Kaninchen vermehrte sich die Zahl der Herzschläge, während die Darmperistaltik bei zwei Versuchsthieren völlig aufgehoben war, so dass dieselbe weder durch starke elektrische, noch mechanische Reize angeregt werden konnte.

Einmal hingegen erschien danach die Peristaltik der Därme erhöht.

Rörsch und Fassbender fanden im Jahre 1871 bei einer gerichtlich-chemischen Analyse in Leber, Milz und Nieren nach der Methode von Stass-Otto einen, wie ein Alkaloid reagirenden Körper. Sowohl aus saurer, als auch aus alkalischer Flüssigkeit ging in Aether ein Körper über, welcher sich gegen Phosphormolybdänsäure, Tannin etc. wie ein Alkaloid verhielt. Diese geschmacklose Substanz war unkrystallisirbar und gab wie eine Digitalinlösung mit Phosphormolybdänsäure einen Niederschlag, der sich beim Erwärmen mit grauer Farbe löste und sich durch Hinzufügen von Ammoniak intensiv blau färbte.

Zu gleicher Zeit erhielt Schwanert aus bereits in Fäulniss übergegangenen Gedärmen, Leber und Milz eines plötzlich verstorbenen Kindes nach der Stas-Otto'schen Methode einen flüssigen, flüchtigen, eigenthümlich riechenden Körper im Aetherauszug der alkalisch gemachten Leichenbestandtheile. In der Voraussetzung, dass es sich hier um eine, beim Faulen der Organe gebildete Base handle, untersuchte er in gleicher Weise die Unterleibsorgane einer menschlichen Leiche, welche bei etwa 30° C. 16 Tage lang gestanden hatte und vollständig in Fäulniss übergegangen war, und behielt dabei ein gelbliches, nicht fest werdendes Oel zurück, das nach Propylamin roch, etwas bitter schmeckte und allmälig verdunstete. Das Chlorat desselben bildete zerfliessliche, weisse Krystalldrüsen, die aus kleinen, spitzen Nadeln bestanden, leicht in Wasser, schwerer in Weingeist sich lösten und auf Zusatz von Natron weisse, unangenehm riechende Dämpfe entwickelten. Die salzsaure Verbindung

löste sich in concentrirter Schwefelsäure, die farblose Lösung wird allmälig schmutzig-braun-gelb, beim Erwärmen graubraun. Die farblose Verbindung in natriummolybdathaltiger Schwefelsäure wird beim Erwärmen nach kurzer Zeit prachtvoll blau, allmälig grau; mit Kaliumbichromat färbt sich die Lösung in Schwefelsäure erst röthlich braun, aber bald grasgrün. In Salpetersäure löst die Verbindung sich mit gelber Farbe. Die alkalische Lösung der salzsauren Verbindung giebt mit Platinchlorid einen schmutzig-gelben Niederschlag, der aus mikroskopisch kleinen, sechsseitigen Sternchen besteht und 31,35 pCt. Platin enthält; sie giebt mit Goldchlorid einen blassgelben amorphen, mit Quecksilberchlorid einen weissen krystallinischen, mit jodirtem Kaliumkadmiumjodid einen hellbraunen, mit Kaliumquecksilberjodid einen schmutzig-weissen Niederschlag, wird durch Kaliumkadmiumjodid nicht gefällt, durch Gerbsäure allmälig getrübt und giebt mit Natriumphosphormolybdat einen gelben, sich zusammenballenden Niederschlag, der Ammoniak blau färbt. Ob dieser Körper giftig wirkt, ist nicht untersucht worden.

Bei der gerichtlich-chemischen Untersuchung eines ziemlich faulen Magens und dessen Inhalts fand L. Liebermann eine Coniin ähnliche Substanz, die sowohl in alkalischer, als auch saurer Lösung in Aether überging. Sie bildete beim Verdampfen des Aethers gelblich-ölige Tropfen und blieb schliesslich als bräunlich-gelbe, harzige Masse, von eigenthümlichem, vom Coniin aber völlig differenten Geruch zurück, die sich in Alkohol leicht löst, aus dieser Lösung jedoch nicht krystallisirt. Mit Wasser giebt sie eine trübe Flüssigkeit, die alkalisch reagirt. Sie schmeckt etwas säuerlich, schwach brennend. Sie wird von saurem Wasser

aufgenommen, ist nicht flüchtig, giebt aber alle Reactionen des Coniins, nämlich mit

1) wässriger Tanninlösung: weisse Fällung,

2) Jodjodkaliumlösung: gelbbraune, später dunkelbraune Fällung,

3) Chlorwasser: starke, weisse Trübung,

4) Phosphormolybdänsäure: gelbe Fällung,

5) Jodquecksilberkalium: weisse Fällung,

6) Sublimat: weisse Trübung,

7) concentrirte Schwefelsäure: Anfangs nichts, bei längerem Stehen schwach röthlich-violette Färbung,

8) concentrirte Salpetersäure: Anfangs nichts, nach dem Verdunsten bleibt ein gelblicher Fleck.

Die Substanz war völlig ungiftig. In demselben Magen wurden noch Spuren von Arsen gefunden.

In dem im Jahre 1874 vor den Assisen zu Braunschweig verhandelten Giftmordprocess Brandes-Krebs hatten die Gerichtschemiker neben Arsen noch eine dem Coniin ähnliche Base erhalten, die Otto für ein Ptomain erklärt. Das von diesem Autor durch Ueberführung in Oxalat, Aufnahme desselben in Alkohol, Verdunsten der alkalischen Lösung, Aufnahme des Rückstandes in Wasser und schliessliches Ausschütteln der mit Kali übersättigten wässrigen Lösung mit Petroleumäther gereinigte Alkaloid blieb beim Verdunsten des Lösungsmittels als hellgelbes Oel zurück, das in kleinster Menge eigenthümlich unangenehm, wesentlich verschieden vom Coniin, am ähnlichsten den Siewert'schen Lupinenalkaloiden roch, stark alkalisch reagirte und intensiv bitter schmeckte. Die Spuren des Alkaloides, welche sich beim Verdunsten seiner Lösung in Petroleumäther bei gewöhnlicher Temperatur verflüchtigten, afficirten bereits die

Geschmacksnerven in hohem Grade. Hinsichtlich seiner Löslichkeit in Wasser (die wässrige Lösung trübte sich beim Erwärmen nicht), seiner Fällbarkeit durch Goldchlorid, Platinchlorid, Quecksilberchlorid u. a. m. stellte es sich dem Nicotin an die Seite, unterschied sich jedoch von diesem dadurch, dass sein salzsaures Salz krystallinisch und doppelt brechend war. Mit Jod in ätherischer Lösung zusammengebracht, gab es auch nicht die für Nicotin charakteristischen Roussin'schen Krystalle, sondern reichliche Mengen kleiner, dunkelgrüner, nadelförmiger Krystalle. Es war in hohem Grade giftig; 7 cgr. einem grossen Frosche subcutan beigebracht, tödteten denselben fast sofort; 44 mgr. ebenso einer erwachsenen Taube applicirt, tödteten dieselbe nach einer Minute.

Ein Coniin ähnliches Fäulnissalkaloid haben Brouardel und Boutmy in dem Leichname einer Frau gefunden, welche mit zehn anderen Personen nach dem Genusse einer gefüllten Gans unter choleriformen Erscheinungen gestorben war. Das Vorkommen dieser Base konnte auch in den Resten jener unheilvollen Gans constatirt werden. Diese Base war flüchtig, von Mäuseharn ähnlichem Geruch, mit Natriumphosphormolybdat gab sie eine orange-rothe Färbung, mit Jodjodkalium einen kermesbraunen Niederschlag, mit Goldchlorid eine violette, mit Tannin eine weisse Fällung, verhielt sich also ganz wie Coniin, unterschied sich aber davon, dass sie unter dem Einfluss dampfförmiger Salzsäure farblos blieb, und nicht zu Buttersäure oxydirt werden konnte. Auf Frösche wirkte diese Base toxisch, ohne dass aber diese Wirkung näher präcisirt wurde.

Bei einem durch Blausäure verstorbenen, sowie bei einem an Kohlendunst erstickten Individuum, dessen Cadaver

vollständig gefroren war, fanden dieselben Autoren ein dem Veratrin ähnliches Alkaloid, dass sich aber dadurch unterschied, dass es mit Ferrocyankalium eine Blaufärbung einging, und dass es, Fröschen subcutan injicirt, nicht die für Veratrin charakteristischen Muskelcontractionen darbot. Noch einmal begegneten Brouardel und Boutmy in der Leiche eines an Arsenik verstorbenen Mannes einem Veratrin ähnlichen Ptomain, das mit concentrirter Schwefelsäure beim Erwärmen sich violett färbte und durch eine Mischung von Schwefelsäure und Bariumsuperoxyd in der Kälte roth tingirt wurde. Dieses Ptomain war ungiftig. Eine gleiche Base wurde von diesen Autoren auch in einer Leiche, welche 18 Monate im Wasser gelegen hatte, aufgefunden. Schliesslich beschrieben dieselben Autoren noch ein Ptomain, dargestellt aus der Leiche eines an Asphyxie Verstorbenen, welches die dem Veratrin eigenartige reagentielle Farbenveränderung zeigte und dessen Sulfat auf Frösche unter zunehmender Schwäche und Verlangsamung der Herzthätigkeit tödtlich wirkte.

In dem Leichnam einer an übermässigem Schnapsgenuss verstorbenen Frau fand Wolkenhaar bei Verarbeitung der Intestina nach dem Otto-Stas'schen Verfahren, in dem aus der alkalischen Lösung gewonnenen Aetherrückstande ein gelbes Oel, das an der Luft bald braun wurde und betäubend, gleich wie frische Mohnköpfe, roch. Dem Nicotin ähnelte dieses als Base angesprochene Oel insofern, als es sich leicht in Wasser löste und beim Erwärmen dieser Lösung keine Trübung zeigte. Der Geschmack dieses Oels war nicht bitter, sondern schwach brennend scharf. Das Chlorat wurde beim Eintrocknen firnissartig und war im Gegensatz zum salzsauren Nicotin nicht in

Krystallen erhältlich. Vom Nicotin unterschied sich diese Substanz noch dadurch, dass sie mit Kaliumwismuthjodid einen rothgelben, mit Goldchlorid einen nicht flockigen, blassgelben Niederschlag gab, während Quecksilberchlorid gar keine, Platinchlorid erst nach einiger Zeit eine Fällung bedingte. Die Roussin'schen Krystalle wurden in ätherischer Lösung durch Jod nicht erhalten. Die Substanz war ungiftig.

Wohl am eifrigsten, aber ebenso erfolglos, wie die vorher citirten Autoren, warfen sich italienische Forscher auf das Studium der Ptomaine. Auch hier wurden nur reagentielle und physiologische Unterschiede als maassgebend betrachtet zur Differenzirung der aus Cadavertheilen mittelst verschiedener Erschöpfungsmethoden gewonnenen Syrupe, genannt Ptomaine. Moriggia und Battistini gaben an, dass die Leichen von an irgend welchen Krankheiten gestorbenen Menschen 80 Tage nach dem Tode in sehr warmem Sommer Leichengift in grösserer Menge enthalten, als wenn sie kurze Zeit nach dem Begraben untersucht werden. Diese Annahme gründet sich nur auf physiologische Versuche an Fröschen und Kaninchen, denen das durch reines oder angesäuertes Wasser, durch Aether, Aetheralkohol und Amylalkohol extrahirte Gift injicirt wurde, wobei dann Abnahme der Herzfrequenz, Herabsetzung der Motilität und Sensibilität und schliesslich Herzstillstand in Systole constatirt wurde. Eine Besprechung der zahlreichen Publicationen Selmi's, der sich bekanntlich die Erforschung der Ptomaine als Lebensaufgabe gestellt hatte, würde hier zu weit führen und ist auch entbehrlich, weil in allen seinen Mittheilungen kein einziges wohl definirtes chemisches Individuum beschrieben ist. Eine ausführliche Würdigung

der Selmi'schen Arbeiten hat überdies schon Husemann geliefert, auf die ich hier, da sie doch bloss historisches Intesesse haben, nur verweisen kann. Es genügt, zu erwähnen, dass bei den nach dem Otto-Stas'schen Verfahren dargestellten Ptomainen Selmi's folgende Unterscheidungsmerkmale registrirt sind[1]): 1) Ptomaine, die aus saurer, 2) Ptomaine, die aus alkalischer Lösung durch Aether aufgenommen werden, 3) Ptomaine, die aus alkalischer Lösung in Chloroform und 4) Ptomaine, die in Amylalkohol übergehen und endlich 5) Ptomaine, die von keinem dieser Lösungsmittel extrahirt werden. Diese nicht krystallinischen Producte konnten bezüglich ihrer Reaction und Wirkung mit dem Morphin, Coniin, Atropin, Delphinin verwechselt werden. Ueber die von Selmi aus Leichen von an Arsen- und Phosphorvergiftung Verstorbenen entnommenen flüchtigen Basen sind eingehende Schilderungen ausgeblieben.

Die Ergebnisse all' dieser Untersuchungen waren mittelst des Otto-Stas'schen Verfahrens erhoben worden; während die Anwendung des bei gerichtlichen Expertisen gleichfalls gebräuchlichen Dragendorff'schen Verfahrens einmal Dragendorff selbst die Gegenwart von Ptomainen wahrscheinlich machte, und ein anderes Mal Spica Gelegenheit bot, in dem eitrigen Exsudate aus der Bauchhöhle einer Frau, bei welcher Extrauterinschwangerschaft bestand, mehrere Ptomaine nachzuweisen. Die während des Lebens der Frau, aber nach dem Tode des Fötus abgezapften 35 Grm. eitriger Flüssigkeit liessen nach Alkalisirung in Benzol ein Gemenge von Alkaloiden übergehen,

---

1) cf. l. c. S. 9.

von denen das eine Chlorat krystallisirte. Weitere Merkmale, insbesondere analytische Daten, sind nicht angegeben. In Chloroform ging nach der Benzolbehandlung eine ölige Base über, worauf dann noch Amylalkohol eine ähnliche Base aufnahm, die sich aber dadurch von der aus Benzol erhaltenen Base unterschied, dass die schwefelsaure Lösung derselben nach 24 Stunden mit Kaliumbichromat eine grünblaue Färbung, mit Jodquecksilberkalium einen weissröthlichen amorphen, und mit Jodjodkalium im Ueberschuss einen rothbraunen Niederschlag einging.

B. Eigene Untersuchungen über Ptomaine aus menschlichen Cadavertheilen.

Der natürliche Verwesungsprocess der menschlichen Leichen durchläuft naturgemäss dieselben Phasen, wie wir sie von den künstlichen Fäulnissversuchen her kennen. Wir haben auch hierbei mit den gleichen Factoren zu rechnen, die, wie ich in meiner Arbeit über die aromatischen Producte der Fäulniss aus Eiweiss [1]) erläuterte, maassgebend für den Verlauf der Fäulniss sind, nämlich mit:

1) der Natur der Fermente, d. h. den heutigen Anschauungen gemäss mit den verschiedenen Species der Fäulnissbacterien,

2) der Form, in der das Eiweiss sich der Fäulniss darbietet,

3) den Temperaturverhältnissen,

4) der Betheiligung des Sauerstoffs bei der Fäulniss.

Bei der Verwesung menschlicher Organtheile fallen aber

---

1) Zeitschrift f. physiol. Chem. Bd. III. S. 134.

nicht nur die den Aufbau vermittelnden Albuminate, sondern auch die Kohlehydrate und Fette, die in den Organen deponirt sind, der Zerstörung anheim. Inwieweit nun der Abbau dieser complexen Verbindungen in die Loslösung der Stickstoff-haltigen Atomcomplexe eingreift, darüber fehlen zur Zeit alle Anhaltspunkte. Der Praxis wäre Genüge geleistet durch Untersuchung von Leichen, welche über, in der Erde und unter Wasser ihrer Auflösung entgegengehen. Die äusseren Verhältnisse gestatten aber nur in beschränktem Maasse diesen Forderungen gerecht zu werden. Man ist deshalb gezwungen, auch künstlich die Organe dem Fäulnissprocesse zu unterwerfen. Derartige Versuche stehen natürlich — wofür ich mich weiter unten den Beweis anzutreten bemüht habe — hinsichtlich ihrer Dignität für die Praxis und die gerichtliche Expertise auf der gleichen Stufe, wie die Untersuchung von Organen, welche direct faulen Leichen entnommen werden. Die von mir benutzten Leichentheile stammten nur von Personen, welche auf die verschiedenste Art, nur nicht an Infectionskrankheiten, wie Typhus, Sepsis etc. zu Grunde gegangen waren.

Vorerst galt es festzustellen, ob in möglichst frischen menschlichen Organtheilen bereits Ptomaine sich vorfinden.

Versuch I.[1])

Zu diesem Behufe wurden menschliche Cadaver, die 24—48 Stunden in kühlen Kellerräumlichkeiten gelagert hatten und in Folge dessen noch wenig von der Fäulniss alterirt waren, verarbeitet. Es kamen nur die inneren Organe dieser Leichen, als wie: Lunge, Herz, Leber, Milz,

1) cf. Bericht d. Deutsch. chem. Gesellsch. XVII. S. 2741.

Magen, Dünn- und Dickdarm zur Untersuchung. Die Gehirne wurden nicht herangezogen, weil ich bereits früher einmal darin Neuridin, und neben Cholin zweimal Neurin nachgewiesen habe [1]).

Diese Organe wurden in einer Fleischhackemaschine sorgfältig zerkleinert, mit Wasser verrührt und soviel verdünnte Salzsäure zugesetzt, dass die Gesammtmasse schwach sauer reagirte. Dieses Gemenge wurde dann nahezu zum Sieden erhitzt und heiss filtrirt. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbade eingedampft, wobei man stets darauf achtete, dass die Reaction eben sauer blieb. Der eingedampfte Syrup wurde dann wiederholt mit Alkohol erschöpft. Diese alkoholische Lösung liess, mit alkoholischem Platinchlorid versetzt, einen reichlichen Niederschlag zu Boden fallen, welcher getrocknet und mit Wasser ausgezogen wurde. Der unlösliche Rückstand erwies sich grösstentheils als Kaliumplatinchlorid, während das leicht lösliche Platinsalz als die Platindoppelverbindung des Cholins (Trimethyloxäthylammoniumoxydhydrat) erkannt wurde. Da es aber äusserst schwierig war, dieses Platinsalz von anhaftenden Beimengungen zu reinigen, so wurde dasselbe mit Schwefelwasserstoff zerlegt, eingedampft, wobei der Säureüberschuss durch Soda abgestumpft wurde und der Rückstand mit absoluten Alkohol wiederholt aufgenommen. Der eingedampfte alkoholische Auszug wurde in Wasser gelöst und mit Goldchlorid versetzt, worauf sich die schwer lösliche Golddoppelverbindung krystallinisch ausschied. Dieselbe, wiederholt aus heissem Wasser umkrystallisirt, gab für das Cholingolddoppelsalz wohl übereinstimmende Zahlen:

---

1) l. c. S. 60 u. 61.

	Gefunden.				Berechnet für
	I.	II.	III.	IV.	$C_5H_{14}NOClAuCl_3$
C	13,66	—	—	—	13,54 pCt.
H	3,34	—	—	—	3,16 „
N	—	3,18	—	—	3,16 „
Au	—	—	44,30	44,53	44,45 „

Die analytischen Daten wurden aus Präparaten, welche von verschiedenen Darstellungen herrührten, erhalten, da die Ausbeute von Cholin aus den Organen einer Leiche sehr gering war. Dass das von mir aus den Leichen dargestellte Cholin nicht etwa bei dem Eindampfen aus dem Lecithin abgespalten wurde, sondern in der That präformirt in den Leichen sich findet, geht daraus hervor, dass es mir nicht gelungen ist, bei längerem Erwärmen aus einem so lecithinreichen Organ, wie es das Gehirn ist, mit 2procentiger Salzsäure das Cholin daraus abzuspalten, während Neuridin dadurch erhalten wurde. Nur erst bei längerem Einwirken von concentrirter Salzsäure wurde Cholin daraus gewonnen. Ausser dem Cholin scheint im ersten Stadium der Verwesung der Leichen kein anderes basisches Product vorzukommen.

Bei fortschreitender Fäulniss treten aber auch noch andere Ptomaine auf, worüber die folgenden Versuche Aufschluss geben.

Versuch II.

Därme, Lungen, Herzen, Leber, Milz, Nieren von vier Leichen, die bereits 3 Tage in mässig warmen Räumen gelegen hatten und deutlich faulig rochen, wurden fein zerhackt und mit schwach salzsäurehaltigem Wasser heiss extrahirt. Der eingedampfte Extract wurde wiederholt mit

Alkohol aufgenommen, von Unlöslichem abfiltrirt und das Filtrat mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung versetzt. Aus dem mit Schwefelwasserstoff zerlegten Quecksilberniederschlage blieben bei der Extraction mit Alkohol nach dem Verdunsten desselben lange Nadeln zurück, die ihrer Beschaffenheit und ihren Reactionen nach salzsaures Neuridin sein konnten. Die Analyse des daraus angefertigten Platin- und Goldsalzes bewies auch die Richtigkeit dieser Annahme.

	Versuch.			Theorie.
	V.	VI.	VII.	
Pt	38,16	—	—	38,49 pCt.
Au	—	50,0	—	50,38 „
C	—	—	7,45	7,67 „
H	—	—	2,51	2,04 „

In den restirenden Laugen verblieb ein Salz, das mit Leichtigkeit in absolutem Alkohol sich löste und dadurch von dem salzsauren Neuridin abgetrennt werden konnte. Diese Substanz war salzsaures Cholin. Das Platinsalz desselben krystallisirte in den charakteristischen, über einander geschobenen Blättchen. Zur Bekräftigung wurde noch das Golddoppelsalz analysirt:

	Versuch.	Theorie.
	VIII.	
Au	44,26	44,45

Um nun von vornherein dem Vorwurf zu begegnen, dass das Ergebniss der Untersuchungen abhängig sei einzig von der eingeschlagenen Methode, führe ich hier noch einen Versuch an, der mit gleichem Material wie Versuch II. ausgeführt worden war, bei dem ich aber eine andere Methode

befolgte. Ich fühlte mich um so mehr dazu veranlasst, dergleichen Zweifel gleich anfangs zu unterdrücken, weil mein Bestreben dahin ging, die Bildung der Ptomaine in den einzelnen Stadien der progressiven Fäulniss zu studiren, und bei einem so umfangreichen und schwierigen Untersuchungsgebiet natürlich nur eine Methode und zwar diejenige, welche sich am handlichsten und am meisten Erfolg versprechend erwies, durchgehend zur Anwendung gelangen konnte. Von den Verbindungen des Neuridins war mir besonders das Pikrat durch seine schwere Löslichkeit aufgefallen und gedachte ich mir diesen Umstand nutzbar zu machen.

Versuch III.

Dieselben Eingeweide von 3 Personen, welche ebenfalls 3 Tage lang unter den gleichen Bedingungen der Verwesung anheim gefallen waren, wie bei Versuch II., wurden nach ihrer Zerkleinerung mit salzsäurehaltigem Wasser in der Wärme ausgezogen. Der eingedampfte Extract wurde wiederholt mit Alkohol erschöpft und dabei das Unlösliche stets durch Filtration entfernt. Dieses alkoholische Filtrat wurde mit in Alkohol gelöster Pikrinsäure versetzt und der daraufhin entstandene Niederschlag nach dem Trocknen wiederholt aus kochendem Wasser, in das er nur äusserst schwierig hineinging, umkrystallisirt. Dieses Pikrat war eine einheitliche Verbindung und zwar, wie die Analyse lehrte, die pikrinsaure Verbindung des Neuridins.

Theorie verlangt für			Gefunden.		
$C_5H_{14}N_2 2[C_6H_2(NO_2)_3OH]$.			XI.	X.	XI.
C_{17}	204	36,42	36,50	—	—

Theorie verlangt für $C_5H_{14}N_2 2[C_6H_2(NO_2)_3OH]$.			Gefunden.		
			XI.	X.	XI.
H_{20}	20	3,57	3,8	—	—
N_8	112	20,00	—	20,27	20,24
O_{14}					

In der eingedampften alkalischen Lösung schieden sich neben einer geringen Menge pikrinsauren Neuridins noch Pikrinsäure und eine Pikrat-Verbindung aus, die in salzsäurehaltigem Alkohol gelöst und mit Platinchlorid von ihrer Base getrennt wurde. Das Platindoppelsalz wurde wiederholt aus Wasser, in dem es sehr leicht löslich war, umkrystallisirt, schied sich in den für das Chloroplatinat des Cholins charakteristischen, über einander geschobenen Blättchen aus. Zur Analyse reichte der Vorrath nicht aus.

Aus äusseren Gründen war es weiterhin sehr schwierig, Organtheile aus Leichen, welche in verschiedenen Stadien der Zersetzung sich befanden, behufs chemischer Untersuchung zu erlangen und ebenso stellten sich allerlei äussere Missstände bei der Zerkleinerung fauler Organtheile entgegen. Deshalb habe ich in der Folge grösstentheils Leichentheile möglichst frisch bezogen, dann zerkleinert und in Fässern der Fäulniss überlassen. Auf diese Weise wurden die gleichen Resultate erzielt, wie bei dem natürlichen Zerfall der Organe innerhalb des Cadavers. Folgender Versuch möge zur Illustrirung des eben Gesagten dienen.

Versuch IV.

Der Inhalt der Brust- und Unterleibshöhle von 3 Personen wurde fein zerhackt, und nachdem derselbe 3 Tage lang bei Zimmertemperatur in einem leicht zugedeckten Fasse gefault hatte, mit heissem salzsäurehaltigen Wasser

ausgezogen. Der Auszug zur Trockene verdampft, wurde wiederholt mit Alkohol behandelt, und das alkalische Filtrat mit Pikrinsäure in Alkohol gelöst, zersetzt. Das ausgefallene Pikrat erwies sich als Neuridinpikrat.

	Gefunden.	Berechnet für $C_5H_{14}N_2 2[C_6H_2(NO_2)_3OH]$.
N	20,40	20,00

In den Laugen waren nur geringe Mengen von Cholin vorhanden. Es war somit hier das gleiche Resultat wie in dem vorhergehenden Versuche, bei dem die Organe faulen Leichen entstammten, erzielt worden.

Um Wiederholungen zu vermeiden, bemerke ich gleich vorweg, dass in den folgenden Versuchen, mit Ausnahme des Versuches IX. und X., stets in der Weise vorgegangen wurde, dass die spätestens 24 Stunden post mortem bezogenen Organe, fein zerkleinert mittelst Fleischhackmaschine, in leicht überdeckten hölzernen Fässern bei Zimmertemperatur zum Faulen ruhig stehen gelassen wurden; dann wurden die faulen Organe mit schwach salzsäurehaltigem Wasser heiss extrahirt. Der eingedampfte Extract wurde wiederholt mit Alkohol aufgenommen, von dem nicht in Lösung Gegangenen abfiltrirt, und das alkoholische Filtrat mit alkoholischer Quecksilberchlorid-Lösung versetzt. Der Quecksilberchloridniederschlag wurde getrocknet und mit Wasser mehrmals gekocht. Es blieben dann die Leim- und Eiweisssubstanzen, welche mit Quecksilberchlorid sich verbunden hatten, auf dem Filter zurück und nur die Quecksilber-Doppelsalze der Ptomaine gingen in Lösung. Beim Erkalten schieden sich dann eventuell die schwer löslichen Doppelsalze ab. Diese Quecksilber-Verbindungen wurden mit Schwefelwasserstoff zerlegt und mit Alkohol extrahirt. Dieser Alkohol wurde

mit alkoholischer oder concentrirter wässriger Platinchloridlösung versetzt und die Platindoppelverbindungen durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser von einander getrennt. Letztere Manipulation gestaltete sich allerdings sehr mühselig und werde ich bei den einzelnen Versuchen noch näher darauf einzugehen haben.

Versuch V.

Fünf Lebern und fünf Milzen nach dreitägigem Stehen verarbeitet. Das in Wasser leicht lösliche Platinsalz, das sich als ein Gemenge auswies, wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt und mit Goldchlorid versetzt. Das sich zuerst ausscheidende Goldsalz, wiederholt umkrystallisirt, ergab einen Goldgehalt von 44,51 pCt., der mit dem des Cholingoldes 44,45 pCt. gut übereinstimmt. In den Laugen blieb ein leicht lösliches Goldsalz zurück, das durch Schwefelwasserstoff zerlegt wurde und sich als salzsaures Trimethylamin manifestirte.

Sowohl das leicht lösliche Chlorhydrat, als auch die Reactionen desselben, nämlich der weisse krystallinische, leicht in Wasser lösliche Niederschlag mit Phosphorwolframsäure, der weisse körnige Niederschlag mit Phosphormolybdänsäure, der gelbliche Niederschlag mit Kaliumquecksilberjodid, der gelbweisse krystallinische Niederschlag mit Kaliumcadmiumjodid, die rothe Fällung mit Kaliumwismuthjodid, der braune Niederschlag, der nach einiger Zeit zu schönen Blättchen erstarrt, mit Jod und Jodkalium und jodhaltiger Jodwasserstoffsäure, sowie der gelbe, in Nadeln krystallisirende Niederschlag mit Pikrinsäure verbürgten die Gegenwart des salzsauren Trimethylamins, das, in sein Goldsalz zurückverwandelt, 49,64 pCt. Au enthielt, ent-

sprechend der theoretischen Forderung für das Trimethylaminaurat von 49,37 pCt. Au. Neuridin war nicht nachzuweisen.

Versuch VI.

Fünf Lungen, drei Herzen, vier Lebern und elf Nieren wurden drei Tage lang über einander geschichtet, in einer hölzernen Tonne zugedeckt bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Alsdann wurden die fein zerhackten Organe in der oben beschriebenen Weise untersucht. Der Platinniederschlag, aus Wasser umkrystallisirt, stellte ein Gemenge von vier verschiedenen Substanzen dar. Und zwar krystallisirten zunächst Nadeln, mit geringen Mengen von Blättchen untermengt, heraus, die trotz vielfacher Mühen nicht in analysenfreiem Zustande zu gewinnen waren. Deshalb wurde das Gemenge der Nadeln und Blättchen mit Schwefelwasserstoff zerlegt, in der Hoffnung, ein zur Analyse geeignetes Golddoppelsalz darstellen zu können. Ich erhielt auch ein in Nadeln sich ausscheidendes Golddoppelsalz, das einmal 50,04 pCt. Au und ein anderes Mal 50,24 pCt. Au ergab, Werthe, die einem Aurate, welches 50,25 pCt. Au enthält, von der Zusammensetzung der später aufgefundenen Formel $C_5H_{18}N_2 2AuCl_4$ entsprachen. Aus den Platinlaugen schieden sich alsdann zu hellgelben Warzen aggregirte Nädelchen aus, die, wiederholt gereinigt, als der Platinsalmiak des Neuridins erkannt wurden.

	Gefunden.			Berechnet für
	XVII.	XVIII.	XIX.	$C_5H_{14}N_2 2HClPtCl_4$.
Pt	38,37	—	—	38,49 pCt.
H	—	5,49	—	5,44 „
C	—	—	11,70	11,65 „
N	—	—	3,38	3,10 „

Zuletzt kamen noch geringe Mengen der übereinandergeschobenen Blättchen des Cholinplatinates zum Vorschein, durch seinen Stickstoffgehalt von 3,16 pCt. den geforderten Werthen völlig entsprechend.

Versuch VII.

Sechs Lebern und sechs Milzen wurden sieben Tage lang faulen gelassen. Die aus dem zerlegten Quecksilberniederschlage mittelst Platinchlorids hergestellte Doppelverbindung, ein Gemenge von Nadeln und Blättchen, wurden mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Nur die Natur der Nadeln liess sich hierbei ermitteln. Aus den in Wasser gelösten Doppelsalzen wurde das Platin als Schwefelplatin entfernt und eingedampft. Es krystallisirten lange Nadeln heraus, die durch wiederholtes Lösen in Alkohol nach Möglichkeit gereinigt wurden, um alsdann deren Platin- und Golddoppelverbindungen herzustellen, welche gemäss der Analyse als einheitliche Substanz sich präsentirten. Das in Prismen krystallisirende Platinsalz enthielt 38,05 pCt. Pt. Dieses Platinsalz, in das Goldsalz umgewandelt, krystallisirte in Nadeln, welche 50,23, 50,44 und 50,30 pCt. Au enthielten.

Auch in dem Quecksilberfiltrat liess sich noch das Vorhandensein eines organischen Ammoniaks constatiren. Nach Ausscheidung des Quecksilbers wurde nämlich das Filtrat mit Natronlauge destillirt, und das stark alkalisch reagirende Destillat mit Salzsäure eingedampft und Goldchlorid hinzugefügt. Es resultirten nun daraus Nadeln mit 49,52 pCt. Au, die sich somit als das Goldsalz des Trimethylamins anzeigten, für welches sich 49,37 pCt. Au berechnet.

Versuch VIII.

Elf Lebern und sieben Milzen nach elftägigem Faulen untersucht. Nach wiederholter Erschöpfung des eingedampften und zerlegten Quecksilberchlorid-Niederschlages blieb eine geringe Menge einer in Nadeln anschiessenden Substanz zurück, die ein schwerlösliches Pikrat lieferte, mit einem Stickstoffgehalt von 20,40 pCt. Ich hatte somit wiederum pikrinsaures Neuridin $C_5H_{14}N_2 2[C_6H_2(NO_2)_3HO]$ in Händen. Aus dem Alkohol wurden durch Zusatz von Platinchlorid Platinate ausgefällt, die beim Umkrystallisiren als ein Gemenge von rhombischen Nadeln und Blättchen erkannt wurden.

Die Analyse des in Nadeln krystallirenden Platindoppelsalzes ermittelte folgende Werthe:

	Gefunden.				Berechnet für
	XXVII.	XXVIII.	XXIX.	XXX.	$C_5H_{18}N_2PtCl_6$.
Pt	38,06	38,00	—	—	38,29 pCt.
C	—	—	11,76	—	11,60 „
H	—	—	3,34	—	3,48 „
N	—	—	—	5,40	5,41 „

Dieses Platinsalz wurde nun in das Goldsalz umgewandelt. Dasselbe schoss in langen glänzenden Nadeln an, die über Schwefelsäure bald verwitterten und ihren Glanz einbüssten. Durch längeres Stehen im Exsiccator gingen sie ihres Krystallwassers vollständig verlustig. Die hier zusammengestellten Werthbestimmungen des Aurates beweisen, dass denselben die Formel $C_5H_{18}N_2 2AuCl_4$ entsprach.

	Versuch.				Theorie.
	XXXI.	XXXII.	XXXIII.	XXXIV.	
Au	50,17	—	—	—	50,25 pCt.
C	—	7,79	7,75	—	7,65 „
H	—	2,35	2,36	—	2,29 „
N	—	—	—	3,63	3,57 „

Die restirenden Platinsalze präsentirten ein Gemenge von schwer und leicht löslichen Blättchen, sowie von feinsten Nädelchen. Mittelst langwieriger Reinigungsproceduren gelang es mir schliesslich, eine geringe Quantität von in Wasser schwer löslichen Platinblättchen in analysenreinem Zustande von seinen Beimengungen abzutrennen, so dass sich deren Natur analytisch bestimmen liess.

	Gefunden.		Berechnet für
	XXXV.	XXXVI.	$C_4H_{12}N_2 2HCl . PtCl_4$.
Pt	39,50	—	39,52 pCt.
N	—	5,67	5,58 „

Dieses Platinsalz, in das Goldsalz verwandelt, enthielt 51,50 pCt. Au, entsprechend der Formel $C_4H_{12}N_2 2HCl 2AuCl_3$, die 51,30 pCt. Au erfordert.

In den beiden folgenden Versuchen habe ich die zeitliche Dauer der Versuche verlängert und dafür Sorge getragen, dass das Fäulnissgemenge recht oft mit atmosphärischer Luft ausgiebig in Berührung kam, in der Voraussicht, dadurch eine grössere Ausbeute an Ptomainen zu erzielen. Allerdings widerspricht dies der Ansicht Pasteur's, welcher annimmt, dass Spross- und Spaltpilze, welche Gährungen verursachen, in dieser ihrer Fähigkeit bei Anwesenheit von freiem Sauerstoff erheblich beeinträchtigt wurden.

Schützenberger, in den letzten Jahren auch Naegeli (1879) und Hoppe-Seyler (1881) haben wenigstens

für die Sprosshefe die Unrichtigkeit der Pasteur'schen Annahme erwiesen. Und auch für die energischsten aller Gährungserreger, für die Fäulnisspilze, hat Jeanneret bereits im Jahre 1877 aus dem Nencki'schen Laboratorium unumstössliche Beweise erbracht für den regen Antheil des freien Sauerstoffes an dem Fäulnissprocess. Hinderte Jeanneret den Luftzutritt zu Fäulnissmischungen vollständig, indem er die Fäulniss in einer Atmosphäre von CO_2 oder N verlaufen liess, so wurde zwar die Bildung der aromatischen Fäulnissproduckte wie Indol, Phenol nicht unterdrückt, jedoch wesentlich verzögert. In meinen Untersuchungen über die aromatischen Producte der Fäulniss aus Eiweiss (1879) konnte ich diese Beobachtungen bestätigen und noch dahin erweitern, dass eine schnellere und reichlichere Bildung von Indol und Phenol bei lebhaftem Luftzutritt als bei Luftabschluss dargethan wurde. Dieser Befund liess auch nicht befürchten, dass durch den regeren Antheil des Sauerstoffs an dem Zersetzungswerke eventuell die Fäulniss in andere Bahnen gelenkt würde und dadurch andere Producte, als vordem resultirten. Um nun recht ausgiebig die atmosphärische Luft mit dem zur Fäulniss angesetzten Organbrei in Berührung zu bringen, wurden die fein zerkleinerten und zerquetschten Organe täglich zweimal längere Zeit tüchtig umgerührt. Die folgenden in dieser Weise ausgeführten Versuche erfüllten die auf sie gesetzte Hoffnung.

Versuch IX.

Zwölf Lebern und elf Milzen, fein zerkleinert, am 20. März d. J. zum Faulen aufgestellt, wurden am 4. April, also genau nach 14tägiger Fäulniss verarbeitet. Für rege

Zufuhr von atmosphärischer Luft war täglich gesorgt worden. Der mit Salzsäure versetzte Brei schäumte sehr stark auf, besonders beim Erwärmen.

Nach obiger Methode verarbeitet, war beim Umkrystallisiren der Platinsalze ein Gemenge von schwer löslichen Nadeln und Blättchen erhalten worden. Nach weiter unten anzugebenden Methoden gelang es, eine vollständige Trennung der Nadeln von den Blättchen zu erzielen. Sowohl die chemischen, wie die physikalischen Eigenschaften der Nadeln bewiesen, dass hier das Platindoppelsalz einer neuen, anscheinend dem Neuridin nahestehenden Base vorlag. In der That gab auch eine Platinbestimmung einen Gehalt von 38,03 pCt. Pt, welcher mit der Berechnung übereinstimmt. Die Menge der diesmal gewonnenen Ptomaine war so gross, dass auch die Zusammensetzung der in Blättchen sich präsentirenden Platinate vollständig festgesetzt werden konnte. Es erwies sich als zweckmässig, diese Platinblättchen in ein Goldsalz umzuwandeln, das am ehesten in dem für die Analyse erforderlichen Zustande der Reinheit darstellbar war. Die Analyse charakterisirte dieses Aurat als eine Verbindung von der Zusammensetzung: $C_4H_{14}N_2 2AuCl_4 + 2H_2O$.

	Gefunden.		Berechnet für
	XXXIX.	XL.	$C_4H_{12}N_2 2HAuCl_4 + 2H_2O$.
H_2O	44,29	4,18	4,47 pCt.

	Gefunden.					Berechnet für
	XLI.	XLII.	XLIII.	XLIV.	XLV.	$C_4H_{12}N_2 2HAuCl_4$
Au	51,43	—	—	—	—	51,30 pCt.
C	—	6,27	6,30	6,37	—	6,25 „
H	—	2,08	2,14	2,03	—	1,82 „
N	—	—	—	—	3,67	3,64 „

Dieses Goldsalz wurde in das Platinsalz zurückverwandelt und es zeigte sich, dass in Uebereinstimmung mit dem Goldsalze das Platinsalz $C_4H_{12}N_2 2HCl.PtCl_4$ formulirt war.

	Versuch.			Berechnet für
	XLVI.	XLVII.	XLVIII.	$C_4H_{12}N_2 2HCl.PtCl_4$.
Pt	39,34	—	—	39,52 pCt.
C	—	10,01	—	9,58 „
H	—	2,93	—	2,79 „
N	—	—	5,54	5,58 „

In den Platinlaugen war ein in feinen Nädelchen krystallisirendes, leicht lösliches Platindoppelsalz von 41,30 pCt. Pt zurückgeblieben, welches jedoch zur weiteren Bestimmung nicht ausreichte.

Versuch X.

Fünfzehn Lebern und zwölf Milzen wurden nach dreiwöchentlicher Fäulniss verarbeitet. Die Fäulnissmasse wurde mehrmals mit Alkohol erschöpft, und durch alkoholisches Quecksilberchlorid alles Fällbare niedergeschlagen. Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus kochendem Wasser wurde dieser Quecksilberniederschlag gereinigt, dann durch Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat eingedampft. Durch Behandlung des Rückstandes mit absolutem Alkohol gelang es, ca. 10 gr. einer Substanz, die sich in schön ausgebildeten Nadeln präsentirte, abzuscheiden; dieselbe war unlöslich in Alkohol, aber sehr leicht löslich in Wasser. Aus Wasser umkrystallisirt, stellte sie lange, harte, transparente, an der Luft nicht zerfliessende Nadeln dar, über deren Natur die Analyse folgenden Aufschluss ermitteln liess:

	Gefunden.		Berechnet für
	L.	LI.	$C_4H_{12}N_2.2HCl$.
C	29,54	—	29,81 pCt.
H	9,00	—	8,70 „
N	—	17,40	17,39 „

Dieses Chlorhydrat gab, mit Goldchlorid versetzt, eine in Blättchen krystallisirende Golddoppelverbindung mit 51,53 pC. Au, entsprechend der Formel $C_4H_{12}N_2.2HAuCl_4$, das 51,30 pCt. Au verlangt. Der Alkohol hatte grosse Mengen eines salzsauren Salzes aufgenommen, das, später abgeschieden, in Nadeln krystallisirte und allmälig an der Luft zerfloss. Wiederholtes Umkrystallisiren dieser Nadeln aus verdünntem Alkohol führte zu einem reinen Präparate. Diese Nadeln in das Goldsalz umgewandelt, enthielten 50,54 pCt. Au, entsprechend der Formel $C_6H_{18}N_2 2AuCl_4$, welche 50,25 pCt. Au verlangt.

Da noch andere Substanzen in den Alkohol übergegangen waren, so wurden dieselben durch Zusatz von Platinchlorid gefällt und dieser Platinniederschlag durch Umkrystallisiren aus Wasser zu trennen versucht. Nachdem das schwer lösliche Platinat, welches sich als die Verbindung $C_5H_{18}N_2PtCl_6$ erwies, abgeschieden worden, blieben in der Lauge zwei verschieden krystallisirende Platindoppelsalze zurück, von denen zunächst das eine, welches in Form von parallel aggregirten spiessigen Krystalloiden sich darbot, isolirt wurden. Die Analyse dieses Platinsalzes führte zu folgenden Zahlen:

	Gefunden.			Berechnet für
	LIV.	LV.	LVI.	$C_5H_{18}N_2PtCl_6$.
Pt	38,01	—	—	38,29 pCt.
C	—	11,80	—	11,60 „

	Gefunden.			Berechnet für
	LIV.	LV.	LVI.	$C_5H_{18}N_2PtCl_6$.
H	—	3,41	—	3,48 pCt.
N	—	—	5,35	5,41 „

Neben der Krystallform sind es noch andere, weiter unten zu besprechende Merkmale, welche dieser Substanz den Stempel eines neuen, von der obigen, procentarisch gleich zusammengesetzten Verbindung völlig differenten Diamins aufprägen.

Noch eine andere, äusserst leicht lösliche Platindoppelverbindung, in kleinen Nädelchen sich präsentirend, wurde der Lauge entzogen. Folgende analytische Daten derselben wurden ermittelt:

	Gefunden.	
	LVII.	LVIII.
Pt	38,74	—
C	—	10,83
H	—	3,23

C. Die Cadaverptomaine.

In der oben gegebenen historischen Uebersicht, die mit Ausnahme der allzu umfangreichen Untersuchungen Selmi's, möglichst ausführlich die bisher an menschlichen Cadavern erhobenen Beobachtungen reproducirt, sind zwar mancherlei Andeutungen niedergelegt, welche der Existenz von Ptomainen das Wort reden, doch hat, wie auch am Eingange dieser Arbeit betont wurde, bisher noch Niemand, einschliesslich Selmi, aus menschlichen Cadavertheilen wohl definirte chemische Körper isolirt. Trotzdem war man gewohnt, das Vorhandensein von Ptomainen in

Leichen als Factum zu betrachten, während doch im Gegentheil erst Fall für Fall derartige chemische Individuen nachzuweisen waren.

In Folge dessen glaubte ich meine eigenen Untersuchungen einzeln anführen zu müssen. Bevor ich aber die Ergebnisse derselben hier genauer erörtere, kann ich nicht unterlassen, auf eine Quelle arger Täuschungen aufmerksam zu machen, in die man verfallen muss, wenn man sich den Gebräuchen der vergangenen Jahrzehnte nicht entziehen kann, nämlich gestützt auf Reactionen, ausgeführt mit ungenügend gereinigten Syrupen, Unterscheidungsmerkmale zwischen vegetabilischen und animalischen Alkaloiden und letzterer untereinander zu gründen oder einzig nur auf Grund von physiologischen Experimenten mit dergleichen Extracten das Dasein von Ptomainen herzuleiten. Es schlüpfen nämlich in die gebräuchlichen Extractionsmittel stets Kali- und Ammoniaksalze, sowie Pepton hinein, Substanzen, die an und für sich schon giftig, in Wechselwirkung eintretend, die Vergiftungs- und Reactionserscheinungen wesentlich modificiren können. Durch das in allen zersetzten thierischen Geweben reichlich sich aufstapelnde Glycerin wird der Uebergang besagter Substanzen in die Lösungsmittel wesentlich erleichtert. Auch die mittelst Fällungsproceduren dargestellten Substanzen werden von mitgerissenen Salzen und Peptonen stets begleitet. Von der Gegenwart letzterer rühren unzweifelhaft die den Ptomainen angedichteten gemeinschaftlichen Reactionen her [1]). Gewähr dafür, ein Ptomain in Händen zu haben, bietet aber nur dasjenige basische Product, welches sich gemäss den Kri-

1) cfr. l. c. p. 64.

terien der reinen Chemie als ein einheitliches Individuum legitimirt.

Wenn es mir auch selbst nicht ermöglicht war, in Folge äusserer Umstände, alle jene Verhältnisse zu würdigen, unter denen der Zerfall der menschlichen Cadaver erfolgt, und selbst in den oben erwähnten Untersuchungen die Verwesung unter Sauerstoffzutritt nicht völlig erschöpfend behandelt ist, so sind doch hier eine Reihe thatsächlicher Ergebnisse festgestellt worden.

Wir ersehen zuvörderst, dass in den verschiedenen Stadien der Zersetzung der menschlichen Cadavertheile verschiedene basische Producte sich bilden, dass manche Ptomaine mit der Zeit verschwinden und andere an ihre Stelle treten, und dass, während gewisse Basen anfangs spärlich vertreten sind, mit dem zeitlichen Schwinden anderer basischer Substanzen die Ausbeute an ersteren relativ immer reichlicher wird. Diese auf den ersten Blick vielleicht auffällige Thatsache hat bereits bei dem Studium der aromatischen Producte der Fäulniss aus Eiweiss ein gewisses Analogon aufzuweisen. So hat Nencki schon berichtet, dass für die Indolbildung das Innehalten bestimmter Temperaturen nothwendig ist, während die Phenolbildung nach Untersuchungen von Baumann und mir an Temperaturunterschiede nicht gebunden ist, und doch verschwinden, wie Odermatt für das Indol, ich für das Phenol dargethan haben, im Laufe der Fäulniss beide aromatische Producte vollständig, um anderen aromatischen Producten Platz zu machen.

Ist die vitale Kraft im Menschen erloschen, so löst sich am ehesten das Lecithin, dieser so complex gebaute Körper, in seine Componenten auf, ein Factum, das bei der bedeutenden

Fragilität dieses Körpers zu erwarten stand. Ob nun die Abspaltung des Cholins (Trimethyloxäthylammoniumoxydhydrat) von seiner Componente der Distearylglycerinphosphorsäure schon durch die unmittelbar nach dem Tode sich geltend machende energische Reductionsthätigkeit der Gewebe, über die erst kürzlich Ehrlich interessante Aufschlüsse gebracht hat, vollzogen wird, oder ob bereits aus dem Darm in die Organe übergetretene Bacterien diese Spaltung zu Wege bringen, kann an der Hand von Thatsachen noch nicht entschieden werden. Jedenfalls ist es merkwürdig, dass in den von dem eigentlichen Zersetzungsvorgange sehr wenig oder gar nicht betroffenen Organen das Cholin einzig und allein nachweisbar war.

Bei dem weiteren Fortschreiten der Fäulniss tauchen aber noch andere basische Producte auf. Bereits am dritten Tage der Verwesung konnte ich aus den inneren Organen, gleichgültig, ob dieselben aus dem Innern von faulen Leichen herausgeholt (Versuch II., III.), oder ob sie den Einflüssen der Luft direct ausgesetzt waren (Versuch IV., VI.), das bereits früher von mir bei allen Fäulnissversuchen, welche ich mit stickstoffhaltigem Material angestellt habe, isolirte Diamin $C_5H_{14}N_2$, welches ich Neuridin benannte, gewinnen. Sowohl durch Fällung mit Quecksilberchlorid als auch mit Pikrinsäure gelang es mir, das Neuridin nachzuweisen. Bei dieser Gelegenheit kam die Eigenschaft des Neuridins, mit Pikrinsäure eine äusserst schwer lösliche Doppelverbindung von der Zusammensetzung $C_5H_{14}N_2 2[C_6H_2(NO_2)_3OH]$ zu bilden, sehr zu Statten. Dieses Neuridinpikrat krystallisirt in federförmig vereinigten Nadeln, die in kaltem Wasser nahezu unlöslich, in kochendem Wasser sehr schwer löslich sind. In Alkohol löst sich dieses Pikrat etwas weniger schwer als in

Wasser. Neben dem Neuridinplatinat, das ich in meiner ersten Abhandlung beschrieb, dem Aurat, das Bocklisch in den Berichten der deutschen chemischen Gesellschaft 1885, Heft 1, näher schilderte, kennen wir somit noch diese Pikrindoppelverbindung dieses so weit verbreiteten Ptomains. Das Neuridinpikrat ist übrigens nicht schmelzbar; bei 230° C. beginnt es sich unter Ausstossung gelber Dämpfe zu bräunen und verkohlt bei 250° C. gänzlich.

Das Neuridin findet sich stets in Begleitung von Cholin vor; während letzteres aber allmälig quantitativ schwindet, und dafür Trimethylamin auftritt, gestaltet sich die Ausbeute an ersterer Base von Tag zu Tag immer reichlicher. Und zwar scheint auch hier das quantitative Ergebniss von der Art der einzelnen der Zersetzung anheimgefallenen Organe abhängig zu sein. Wenigstens liefert nur die Fäulniss von Därmen die grössten Mengen an Neuridin, während putride drüsige Organe, wie Milz und Leber, nur wenig davon ergaben. In Versuch V., wo nur Milz und Leber zur Verwendung kamen, wurde das Neuridin schon nach dreitägiger putrider Zersetzung vermisst. Nach siebentägiger Fäulniss war das Cholin gänzlich verschwunden, während erst nach 14tägiger Dauer der Verwesung die Gegenwart von Neuridin nicht mehr zu constatiren war. Die Thatsache, dass bei der langsam vor sich gehenden Fäulniss der menschlichen Organe in den ersten Tagen das Vorhandensein stark giftiger Ptomaine nicht wahrgenommen worden ist, verdient jedenfalls Beachtung. Erst mit dem Termin des Verschwindens des Cholins tritt auch ein heftig toxisch wirkendes Ptomain auf. Ob das um die gleiche Zeit zum ersten Mal auftauchende Trimethylamin (Versuch VII.) als Rest des zerstörten Cholins oder Neuridins, die ja beide in ihrem

Molecül diese einfache Ammoniakbase bergen, bezeichnet werden darf, ist natürlich nicht zu entscheiden.

In dieser Periode des Zersetzungsprocesses wurde zum ersten Male auch die Bildung eines bis dahin völlig unbekannten Ptomains eruirt. Und zwar wird, wie Versuch VI. zeigt, bereits nach dreitägiger Fäulniss das Vorkommen dieser Base, allerdings nur in geringen Mengen, constatirt. Mit der längeren Dauer des Fäulnissprocesses wird aber auch hier die Ausbeute immer ergiebiger. Trotzdem war die Reindarstellung dieses Ptomains mit recht erheblichen Schwierigkeiten verknüpft, insofern als die Abtrennung der anderen ihm beigemengten Substanzen, unter denen in den weiteren Phasen der Verwesung besonders reichliche Mengen von Blättchen auffielen, nur auf Umwegen und unter grossen Verlusten erzielt werden konnte. Diese neue Base gerieth zunächst stets in Form ihres Platinsalzes in meine Hände, gewöhnlich inmitten grosser schmutzigrother Drüsen, die sich aus Nadeln, untersprengt mit vielen Blättchen und feineren Nädelchen, gruppirten. Durch Umkrystallisiren aus recht viel Wasser gelang mir eine partielle Reinigung dieser Nadeln; wiederholtes Umkrystallisiren und besonders die weiter unten noch zu detaillirende Methodik führten schliesslich zu analysenreinen Producten. Auf dem langwierigen Wege der Reinigungsprocedur erfährt auch die Krystallform eine wesentliche Umwandlung. Während nach der ersten Umkrystallisation sich lange, schmutzigrothe Nadeln präsentirten, nehmen dieselben schliesslich eine etwas hellere Färbung an und eine Form, makroskopisch ähnlich dem einfachen Platinsalmiak. In dieser Gestalt sind die Krystalle für die Analyse erst genügend präparirt. Bei der Wichtigkeit dieses Gegenstandes für die Praxis und bei der Möglich-

keit einer Verwechselung dieser Krystalle mit dem Platinate des Salmiaks glaubte ich die Messung der Krystalle des Platindoppelsalzes nicht umgehen zu dürfen. Herr Prof. Dr. Hirschwald, der die Güte hatte, diese Messung auszuführen, liess mir freundlichst hierüber folgende Daten zugehen:

„Die mir übergebenen, etwa 2 Mm. grossen, ringsum ausgebildeten, chromgelben Krystalle gehören dem rhombischen Krystallsystem an. Die Messungen wurden mit dem Wollaston'schen Goniometer ausgeführt, da die Flächen, trotz der zierlichen Ausbildung der Krystalle, keine genügende Reflexionsfähigkeit für das Fernrohrgoniometer besassen.

	Gemessen:	Berechnet:
$\infty P : \infty P$	$= 106^0 36'$ (an c)	
$\breve{P}\infty : \breve{P}\infty$	$= 100^0 48'$ (an b)	
$^3/_4 \breve{P}\infty : o\ P$	$= 148^0 59'$ (Mittel)	$148^0 10' 40''$
$^3/_4 \breve{P}\infty : \breve{P}\infty$	$= 160^0 22'$ (Mittel)	$160^0 42'$.

Daraus berechnen sich die Axen:

$$a : b : c = 0{,}827272 : 1 : 1{,}34160.$$

Die Ausbildung der Krystalle ist kurz prismatisch.

Die Combination ist theils $\infty P . \breve{P}\infty$ (Fig. 1), theils $\infty P . \breve{P}\infty . {}^3/_4 \breve{P}\infty . oP . \infty \overline{P}\infty$. (Fig. 2).

Da $\infty P : \infty P$ und $\breve{P}\infty : \breve{P}\infty$ den Winkeln des regulären Oktaeders nahe kommen und die Krystalle diese Formen im Gleichgewicht ausgebildet zeigen, so entsteht hierdurch ein oktaederähnlicher Habitus.

Im polarisirten Licht erwiesen sich die Krystalle stark doppelbrechend."

Das leicht lösliche Golddoppelsalz dieser Base krystallisirt theils in langen Nadeln, die anfänglich stark glänzen unter

dem Exsiccator, aber bald verwittern und undurchsichtig werden, theils auch in Würfeln. Uebrigens wird das Krystallwasser

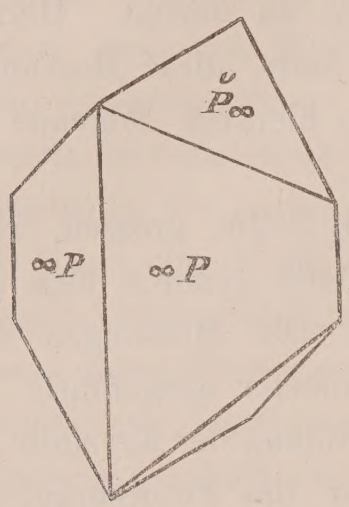


Fig. 1.

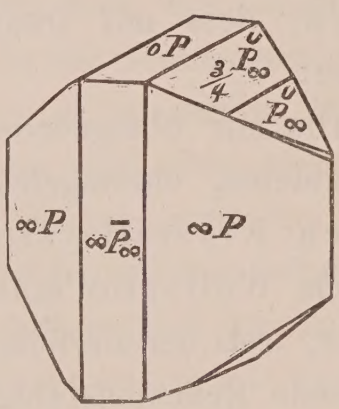


Fig. 2.

diesem Aurate bei längerem Stehen über Schwefelsäure vollkommen entzogen.

Der leichteren Uebersicht halber stelle ich hier die für die Platin- und Golddoppelverbindung des neuen Ptomains erhaltenen Werthe zusammen. Die von mir analysirten Platinate ergaben folgende Zahlen:

	Gefunden.					Berechnet für
	XXVII.	XXVIII.	XXXVIII.	XXIX.	XXX.	$C_5H_{18}N_2PtCl_6$.
Pt	38,06	38,00	38,08	—	—	38,29 pCt.
C	—	—	—	11,76	—	11,60 „
H	—	—	—	3,34	—	3,48 „
N	—	—	—	—	5,40	5,41 „

Für die Golddoppelverbindung wurden folgende Zahlen gefunden:

	Versuch.									Ber. für
	XV.	XVI.	XXII.	XXIII.	XXIV.	XXXI.	XXXII.	XXXIII.	XXXIV.	$C_5H_{16}N_2$. $2HAuCl_4$.
Au	50,04	50,24	50,23	50,44	50,30	50,17	—	—	—	50,25 pCt.
C	—	—	—	—	—	—	7,79	7,75	—	7,65 „
H	—	—	—	—	—	—	2,25	2,36	—	2,29 „
N	—	—	—	—	—	—	—	—	3,63	3,57 „

Die procentuarische Zusammensetzung des Platindoppelsalzes ist demnach übereinstimmend mit der Formel $C_5H_{18}N_2PtCl_6$ und die des Golddoppelsalzes mit der Formel $C_5H_{18}N_22AuCl_4$.

Wir haben somit wiederum ein neues zweites Diamin aus menschlichen Organtheilen kennen gelernt, das dem Neuridin ziemlich nahe steht. Uebrigens ist ein ähnlich zusammengesetztes Diamin in der Chemie bislang noch nicht bekannt. Ich nenne das neue Diamin $C_5H_{16}N_2$: „Cadaverin", da ausser der empirischen Zusammensetzung, welche die neue Base als ein Hydrür des Neuridins für den flüchtigen Blick erscheinen lässt, keine Anhaltspunkte für die Berechtigung dieser Auffassung zu erheben waren. Weder konnte ich durch Behandlung des Neuridins mit reducirenden Agentien, wie Natriumamalgam in alkoholischer Lösung, eine Base von der Zusammensetzung des Cadaverins darstellen, noch war es möglich, das Cadaverin in der Weise zu zersetzen, wie es bei einem supponirten Abkömmling des Neuridins erwartet werden dürfte. Die Bezeichnung dieser Base als Cadaverin schlage ich deshalb vor, weil ich diesen Körper bisher nur in menschlichen Cadavern fand und zwar um so reichlicher, je länger die Verwesung andauerte. Versuch X. lieferte die grösste bis dahin erhaltene Ausbeute. Die freie Cadaverinbase ist nicht nur mit Wasserdämpfen flüchtig, sondern destillirt auch beim Erhitzen ihres salzsauren Salzes mit Kalihydrat, sowie mit Natronkalk unzersetzt über. Bei letzterem Experiment müsste ein Neuridinderivat unzweifelhaft zerspellt werden und unter den Abspaltungsproducten sich Trimethylamin befinden. Das durch Kalihydrat entwässerte Cadaverin siedet bei 115—120° C., riecht äusserst

unangenehm, an den Coniingeruch etwas erinnernd, und dürfte wohl jene Base sein, die man wiederholt als Leichenconiin beschrieb. Das freie Cadaverin stellt ein etwas dickflüssiges, wasserklares Liquidum dar, das an der Athmosphäre gierig Kohlensäure anzieht und dabei krystallinisch erstarrt. Das Cadaverin bildet mit Salzsäure und Schwefelsäure schön ausgebildete Krystallnadeln, die in Wasser, Alkohol, Alkoholäther löslich, in absolutem Alkohol, Aether u. s. w. dagegen unlöslich sind. Beim Stehen an der Luft zieht das salzsaure Salz Wasser an und zerfliesst. Mit folgenden Alkaloidreagentien tritt das salzsaure Cadaverin $C_5H_{16}N_2.2HCl$ in Verbindung: nämlich

1. mit Phosphorwolframsäure: weisses im Ueberschuss des Fällungsmittels leicht lösliches Präcipitat;

2. mit Phosphormolybdänsäure: weisser krystallinischer Niederschlag;

3. mit Kaliumwismuthjodid: rothe Krystallnadeln;

4. mit Jodjodkalium } braune Kry-

5. mit jodhaltiger Jodwasserstoffsäure: } stallnadeln;

6. mit Pikrinsäure: gelbe Nadeln;

7. mit chromsaurem Kali und concentrirter Schwefelsäure: rothbraune Fällung, die bald schwindet.

Bemerkenswerth ist noch, dass

8. eine Lösung des salzsauren Cadaverins mit Eisenchlorid und Ferricyankalium sich schwach blau färbt.

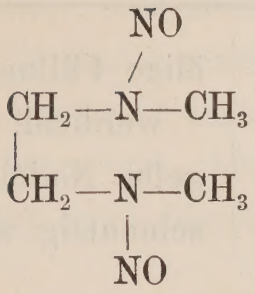
Die Reactionen der freien Base $C_5H_{16}N_2$ sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Phosphorwolframsäure	weisse Fällung, leicht löslich im Ueberschuss.
Phosphormolybdänsäure	weisser, krystallinischer Niederschlag, im Ueberschuss löslich.

Phosphorantimonsäure	weisses, krystallinisches Präcipitat.
Kaliumquecksilberjodid	harziger Niederschlag.
Kaliumkadmiumjodid	Anfangs harziges, allmälig in Warzen anschiessendes Präcipitat.
Kaliumwismuthjodid Jodjodkalium	braune Fällung.
Jodhaltige Jodwasserstoffsäure	braune Nadeln.
Pikrinsäure	gelbe Nadeln.
Gerbsäure	weisser, amorpher Niederschlag.
Ferricyankalium und Eisenchlorid	Blaufärbung.

Dieses Cadaverin mit alkoholischer Kalilauge und Chloroform erhitzt, lässt nicht den ekelhaften Geruch nach Isonitril auftreten, ebensowenig erzeugt die Behandlung des in Alkohol gelösten Cadaverins mit Schwefelkohlenstoff und Sublimat den charakteristischen Senfölgeruch. Das Cadaverin ist somit keine primäre Base. Die freie Base in Methylalkohol gelöst, wurde mit überschüssigem Jodmethyl versetzt, eingedampft und das Jod durch Silberoxyd entfernt. Das salzsaure Salz gab mit Platinchlorid eine Doppelverbindung, welche 36,88 und 36,83 pCt. Pt enthielt. Es waren also zwei Methylgruppen eingetreten gemäss der Formel: $C_5H_{14}(CH_3)_2N_2 2HCl.PtCl_4$, die verlangt 36,38 pCt. Pt. Dieses Platinat des methylirten Cadaverins, welches in langen hellrothen Nadeln anschiesst, das trotz vielfachen Umkrystallisirens seine Krystallform beibehält und dadurch sich schon von dem einfachen Platinsalmiak des Cadaverins auf den ersten Blick unterscheidet, ist in Wasser ziemlich schwer löslich.

Vereint mit dem Cadaverin findet sich stets ein Platindoppelsalz, das, unter dem Mikroskop betrachtet, in Blättchen, häufig ähnelnd der Configuration der Cholestearintafeln, krystallisirt, die in reinem Zustande in Schichten übereinander gelagert erscheinen. Diese Platinblättchen sind nicht sehr leicht löslich in kaltem Wasser, unschwer in heissem, und schillern in reinem Zustande prachtvoll silberglänzend. Diese Verbindung manifestirt sich als ein drittes, in der Chemie bisher gleichfalls unbekanntes Diamin. Wenn auch bereits am vierten Tage der Verwesung das Vorhandensein dieser Blättchen bemerkt wurde, so vergingen doch erst 11 Tage des Fäulnissprocesses, ehe relativ erheblichere Mengen derselben zur Analyse genügend erhältlich waren. Und erst nach vierzehntägiger bis dreiwöchentlicher Fäulniss (Versuch IX. und X.) war die Ausbeute an Blättchen so gestiegen, dass eine vollständige Charakterisirung der vorliegenden Doppelverbindung unternommen werden konnte. Allerdings ist noch zu erwägen, dass die Trennung der bezüglich ihrer Löslichkeit sehr nahe stehenden Platinnadeln des Cadaverins und dieser in Rede stehenden Blättchen nur unter sehr beträchtlichen Verlusten sich vollzog. Diesem dritten Diamin kommt die empirische Zusammensetzung $C_4H_{12}N_2$ zu; es würde somit ähnlich einem Butylendiamin formulirt sein. Beim Erhitzen der salzsauren Base mit salpetrigsaurem Kali in concentrirter wässeriger Lösung entsteht aber ein in Wasser lösliches und durch Aether extrahirbares Oel, welches mit Phenol und Schwefelsäure die Liebermann'sche Nitrosoreaction gab, ein Zeichen, dass es sich hier nicht um ein Butylendiamin, sondern um ein secundäres Diamin handelt, das folgendermaassen construirt sein wird:



Diese Base würde somit ein dimethylirtes Aethylendiamin sein. Ich hoffe, wenn ich über mehr Material verfügen werde, stringente Beweise dafür beibringen zu können. Vorläufig muss ich mich damit begnügen, dieses neue Ptomain mit einem vulgären Namen zu belegen. Ich nenne dasselbe Putrescin, von putresco, faul werden, vermodern, verwesen.

Die freie Base stellt eine wasserklare, ziemlich dünne Flüssigkeit dar von eigenthümlich Spermaähnlichem, an die Pyridinbasen in Etwas erinnerndem Geruch, die ziemlich energisch Kohlensäure aus der Luft anzieht, ohne dabei aber den widerwärtigen Geruch zu verlieren. Das kohlensaure Putrescin ist krystallinisch. Der Siedepunkt des freien Putrescin liegt bei ca. 135° C. Durch Destillation mit Kalilauge wird die freie Base nicht zerstört, mit Wasserdämpfen ist sie ziemlich schwer flüchtig. Folgende Tabelle giebt eine Uebersicht der Reactionen der freien Base $C_4H_{12}N_2$.

Phosphorwolframsäure	weisser Niederschlag, im Ueberschuss löslich.
Phosphormolybdänsäure	gelber Niederschlag.
Kaliumquecksilberjodid	ölige Fällung, bald krystallinisch werdend.
Kaliumwismuthjodid	idem.

Kaliumkadmiumjodid	ölige Fällung, bald krystallinisch werdend.
Pikrinsäure	gelbe Nadeln.
Gerbsäure	schmutzig weisser Niederschlag.

Das Putrescin bildet mit Säuren sehr schön krystallisirende Salze, von denen das salzsaure Salz $C_4H_{12}N_2.2HCl$ analysirt wurde.

	Gefunden.		Berechnet für
	L.	LI.	$C_4H_{12}N_2.2HCl$.
C	29,54	—	29,81 pCt.
H	9,00	—	8,70 „
N	—	17,40	17,39 „

Das salzsaure Putrescin ist im Gegensatz zu dem salzsauren Cadaverin nicht hygroskopisch, es kann Tage lang an der Luft stehen, ohne seine Oberfläche zu verändern; es bildet lange farblose, transparente Nadeln, die in Wasser sehr leicht, in verdünntem Alkohol schwer löslich und in absolutem Alkohol durchaus unlöslich sind, eine Eigenschaft, die man zur Trennung von dem salzsauren Cadaverin wohl ausnutzen kann. Dieses Chlorhydrat zeigt folgende Reactionen:

1. Phosphorwolframsäure: weisse Fällung.
2. Phosphormolybdänsäure: gelbe Fällung.
3. Kaliumquecksilberoxyd: anfänglich amorpher Niederschlag, der aber bald zu Nadeln erstarrt.
4. Kaliumwismuthjodid: idem.
5. Jodjodkalium } braunes krystallini-
6. Jodhaltige Jodwasserstoffsäure } sches Präcipitat.
7. Pikrinsäure: schön ausgebildete, schwer lösliche, breite Nadeln.

Die in Wasser schwer lösliche Platindoppelverbindung des Putrescins hat die Zusammensetzung $C_4H_{12}N_2 2HCl.PtCl_4$ und bildet in reinstem Zustande sechsseitige Blättchen, die, unter dem Mikroskop betrachtet, häufig übereinander geschichtet erscheinen. Ich lasse hier die analytischen Belege folgen:

	Gefunden.					Berechnet für
	XXXV.	XLVI.	XLVII.	XXXVI.	LVIII.	$C_4H_{12}N_2 2HCl.PtCl_4$.
Pt	39,50	39,34	—	—	—	39,52 pCt.
C	—	—	10,01	—	—	9,58 „
H	—	—	2,93	—	—	2,79 „
N	—	—	—	5,67	5,54	5,58 „

Auch das Golddoppelsalz des Putrescins ist in Wasser schwer löslich und krystallisirt ebenfalls in Blättchen. Die empirische Zusammensetzung desselben ist

$$C_4H_{12}N_2 2HAuCl_4 + 2H_2O.$$

Das Krystallwasser entweicht erst bei 110° C. vollständig. Die wasserfreie Verbindung gab:

	Versuch.							Berechnet für
	XXXVII.	XLII.	XLI.	XLII.	XLIII.	XLIV.	XLV.	$C_4H_{12}N_2 2HAuCl_4$.
Au	51,50	51,53	51,43	—	—	—	—	51,30 pCt.
C	—	—	—	6,27	6,30	6.37	—	6,25 „
H	—	—	—	2,08	2 14	2,03	—	1,82 „
N	—	—	—	—	—	—	3,67	3,64 „

Die Wasserbestimmungen ergaben:

	Versuch.		Berechnet für
	XXXIX.	XL.	$C_4H_{12}N_2.2HAuCl_4 + 2H_2O$.
H_2O	4,29	4,18	4,47 pCt.

Uebrigens ist das Vorkommen des Putrescins nicht nur auf faule drüsige Organe von Menschen beschränkt. Bei nachträglicher Revision von Ptomainen, welche ich früher aus faulem Pferde- und Menschenfleisch gewonnen hatte,

fand ich unter den Neuridinplatinaten, die ich behufs Reindarstellung des Neuridins zerlegte, so grosse Mengen von Putrescin, dass durch Analyse des Goldsalzes, dessen Natur festgestellt werden konnte.

Noch ein viertes Diamin fand sich unter den Verwesungsproducten der menschlichen Organtheile. Procentuarisch ist es ganz gleich dem Cadaverinplatinat zusammengesetzt, wie aus den hier noch einmal zusammengestellten Zahlen ersichtlich ist.

	Gefunden.			Berechnet für
	LIV.	LV.	LVI.	$C_5H_{18}N_2PtCl_6$.
Pt	38,08	—	—	38,19 pCt.
C	—	11,80	—	11,60 „
H	—	3,41	—	3,48 „
N	—	—	5,35	5,41 „

Zunächst unterscheiden sich diese Basen durch die Beschaffenheit ihres Platindoppelsalzes, das Platinat des Cadaverins ist in Wasser schwer löslich, das jener Base löst sich etwas leichter. Zudem spricht die differente Krystallform, die Rhomben des Cadaverinplatinsalmiaks gegenüber den parallel aggregirten spiessigen Krystalloiden des hier vorliegenden Platindiamins, zu Gunsten einer chemisch differenten Individualität. Stringent beweisend für die Verschiedenheit beider Verbindungen ist das differente Verhalten der Chlorhydrate und der Goldverbindungen. Das Cadaverin bildet ein an der Luft allmälig zerfliessendes salzsaures Salz, sowie ein in prachtvollen Nadeln krystallisirendes, wenn auch leicht lösliches Goldsalz, während unsere Base, welche ich, bevor nicht die Constitution derselben festgesetzt ist, Saprin von σαπρός (faul, verfault) benenne, als Chlorhydrat sich in flachen Nadeln ausscheidet, welche

auch nach tagelangem Contact mit der Luft nicht zerfliessen und zudem gar keine Goldverbindung eingehen. Im Uebrigen verbindet sich das salzsaure Saprin mit den gleichen Reactiven in derselben Weise wie das salzsaure Cadaverin, auch tingirt es sich mit Eisenchlorid und Ferricyankalium schwach blau, dagegen wurde jene rothbraune Färbung, welche das salzsaure Cadaverin mit chromsaurem Kali und concentrirter Schwefelsäure versetzt, zeigt, vermisst. Auch die freie Base, das Saprin, welche mit Wasserdämpfen und mit Kalilauge unzersetzt überdestillirt, schwach pyridinähnähnlich riecht, verhält sich gegenüber den Reactionen ähnlich wie das Cadaverin, bildet aber mit Kaliumwismuthjodid nur einen amorphen, nicht, wie das Cadaverin, einen krystallinischen Niederschlag. Hervorzuheben ist noch die sofortige intensive Blaufärbung der reinen Base mit Eisenchlorid und Ferricyankalium.

Alle diese Verbindungen, das Neuridin, Cadaverin, Putrescin, Saprin sind physiologisch indifferent, nur das Cholin äussert, wie bereits früher dargethan, in grösseren Dosen muscarinähnliche Wirkungen, während vom Trimethylamin gleichfalls grössere Quantitäten eingeflösst werden müssen, um eine toxische Wirkung zu erzeugen.

Exquisit toxische Substanzen habe ich aus den faulen menschlichen Leichentheilen nur im vorgeschrittenen Stadium der Fäulniss, und zwar nachdem die Verwesung bereits sieben Tage angedauert hatte, darstellen können. Die Mengen waren aber stets so klein, dass anfänglich ein genaueres Studium dieser Körper unterbleiben musste. Zudem scheinen diese Substanzen äusserst zersetzlich zu sein, wenigstens verringerte sich die Ausbeute im Laufe der Reinigungsmanipulationen ganz beträchtlich.

Nur zwei exquisit giftige Ptomaine konnte ich aus den menschlichen Cadavertheilen isoliren. Und zwar war, wie Versuch IX. lehrt, erst nach vierzehntägiger Verwesung ein Gift in so grosser Menge vorhanden, dass eine Platindoppelverbindung desselben dargestellt werden konnte, die 41,30 pCt. Pt enthielt. Da dieses Ptomain mit Quecksilberchlorid in alkoholischer Lösung keinen Niederschlag gab, so fand es sich naturgemäss in den Laugen vor. Um sicher zu sein, nur mit reiner Substanz zu operiren, wurde das übrig gebliebene Platindoppelsalz zerlegt und die Laugen eingedampft. Die zu kleinen, leicht zerfliesslichen Nädelchen erstarrende Lauge, Meerschweinchen und Kaninchen injicirt, regte nur die Darmperistaltik an, während eine Wirkung auf die Functionen der übrigen Organe, wenigstens bei den angewendeten Mengen, nicht beobachtet wurde. Die Erhöhung der Peristaltik dauerte mehrere Tage an und führte durch die fortwährenden Entleerungen von Darminhalt zu grossen Schwächezuständen der Thiere.

Viel eklatanter war die Wirkung eines anderen Giftes, das zwar schon nach 7 tägiger Fäulniss, wie subcutane Einspritzungen ergaben, in den Laugen vorhanden, das aber, wie Versuch X. zeigt, erst nach dreiwöchentlicher Fäulniss in so grossen Mengen erhältlich war, dass seine Natur genauer studirt werden konnte. Durch seine Eigenschaft, mit Quecksilberchlorid nur ein in absolutestem Alkohol unlösliches Doppelsalz zu bilden, war seine völlige Ausscheidung durch die Quecksilberchloridfällung nicht möglich und demgemäss auch seine Gegenwart in den von dem Quecksilberchloridniederschlage abfiltrirten Laugen noch zu constatiren. Die salzsaure Verbindung dieser Base krystallisirt selbst bei längerem Stehen unter dem Exsiccator nur äusserst schwierig

zerfliesst sehr leicht an der Luft und zeigt mit den Alkaloidreagentien die in folgender Tabelle verzeichneten Eigenschaften.

Platinchlorid	mikroskopisch zu Büscheln vereinigte Nädelchen.
Goldchlorid	Oeltropfen.
Phosphormolybdänsäure	gelbe amorphe Fällung.
Phosphorwolframsäure	weisses, im Ueberschuss lösliches Präcipitat.
Kaliumquecksilberjodid	gelbe Oeltropfen.
Kaliumwismuthjodid Jodjodkalium Jodhaltige Jodwasserstoffsäure	schmutzig-braunes Oel.
Pikrinsäure	gelbes Oel.
Ferricyankalium und Eisenchlorid	sofort intensive Blaufärbung.

Also nur einzig die krystallinische Platindoppelverbindung gestattete, sich über die Zusammensetzung des Ptomains ein Urtheil zu bilden.

Die Analyse derselben gab folgende Werthe:

	LVII.	LVIII.
Pt	38,74	—
C	—	10,83
H	—	3,23

Eine scharf übereinstimmende Formel ist auf diese Werthe nicht zu berechnen, doch geht soviel daraus hervor, dass dieses Ptomain ebenfalls ein Diamin sein muss, das in

seinem Molecül vier oder fünf Kohlenstoffe enthalten wird und somit bezüglich seiner Zusammensetzung den hier beschriebenen Cadaverptomainen äusserst nahe stehen muss. Die geringe Menge dieses Ptomains, sowie die leichte Löslichkeit des Platindoppelsalzes erschweren sehr die Reinigungsprocedur. Ich glaube diesen Körper am besten als Mydaleïn — von *μυδαλέος* (durch Nässe, Feuchtigkeit verdorben, faul) bezeichnen zu dürfen. Die physiologische Wirkung dieser Base ist, soweit ich mit meinem geringen Vorrath prüfen konnte, eine ganz specifische. Injicirt man nur sehr geringe Mengen Meerschweinchen oder Kaninchen, so benetzt sich nach kurzer Zeit die Unterlippe, die Nasensecretion wird reichlicher, es tritt sofort eine erhebliche Thränensecretion auf, beim Meerschweinchen unter Absonderung eines weisslich trüben Secretes. Die Pupillen erweitern sich dann, die Ohrgefässe injiciren sich sehr lebhaft, und die Körpertemperatur steigt, wie Messung per anum ergiebt, um 1—2° C. Die Pupillenerweiterung erreicht allmälig ein Maximum, einfallendes Licht bleibt darauf wirkungslos. Die Haare der Thiere sträuben sich, zeitweise überfällt die Thiere ein Schauer. Allmälig versiegt der Speichelfluss, die Athmung und Herzthätigkeit, die anfänglich sehr frequent waren, nehmen ab, auch die Temperatur fällt, die Ohren erblassen, und die Thiere erholen sich wieder. Während der Wirkung des Giftes zeigen die Thiere die Neigung einzuschlafen, und die Darmperistaltik ist erhöht. Hat man etwas grössere Gaben, die kaum $^1/_2$ cgr. erreichen dürften, Meerschweinchen injicirt, so ist die Wirkung eine äusserst stürmische und endet stets mit dem Tode der Thiere. Die Secretion der mit glatten Muskelfasern ausgestatteten Organe ist äusserst profus, Speichel- und Darmabgang vermengen sich, so dass

das Thier stets im Nassen liegt, um so eher, als auch die motorischen Functionen dann gestört werden. Es tritt Exophthalmus ein, die erweiterten Pupillen sind wegen der Absonderung der Thränendrüsen der Untersuchung schwer zugänglich. Hat die Giftwirkung ihren Gipfelpunkt erreicht, so sinken die Thiere um, indem zuerst die hinteren, dann die vorderen Extremitäten paretisch werden; fibrilläre Zuckungen in den verschiedenen Muskelgruppen werden sichtbar; die Athmung wird immer heftiger und keuchender, zeitweise schnellt das Thier in die Höhe, indem es, nach Luft schnappend, den Kopf aufrichtet, sinkt dann wieder um und liegt, mit den Beinen leichte Abwehrbewegungen ausführend, in seinem Kothe. Allmälig sinkt die Körpertemperatur, die Bewegungen werden immer schwächer und schwächer, und endlich stirbt das Thier. Bei der Obduction findet man Stillstand des Herzens in Diastole, Darm und Blase contrahirt, sonst nichts Abnormes. Bei einer kleinen Katze, der ganz geringe Mengen, ca. 5 mgr., des reinen salzsauren Mydaleins, aus der analysirten Platinverbindung hergestellt, eingespritzt worden waren, trat sofort Erweiterung der Pupillen auf, dieselben reagirten nicht mehr auf Lichteinfall, aus den Augen stürzten unaufhörlich Thränen, und das Thier leckte fortwährend mit der Zunge. Profuse Diarrhoeen und Erbrechen weisslicher Massen erfolgte sodann. Die Speichelsecretion wurde allmälig abundanter, auch die Pfoten der Thiere bedeckten sich reichlich mit Schweiss; das Thier legte sich dann auf die Seite und verfiel in einen lethargischen Zustand. Plötzlich schreckt es auf, die Athmung wird hastig, wobei das Thier krächzende Laute ausstösst, sich aufrichtet, bald aber wieder zusammenbricht. Der Speichelfluss wird noch copiöser, das dabei abgesonderte

Secret ist alkalisch und von zäher Beschaffenheit. Zeitweise durchzucken heftige Stösse das Thier, besonders auf äussere Reize hin. Bald sind die beiden Hinterbeine paralytisch, werden schleifend nachgeschleppt, nachher werden auch die Vorderextremitäten gelähmt, so dass das Thier nicht mehr im Stande ist, sich vorwärts zu bewegen. Hierzu gesellen sich krankhafte Zuckungen in der Bauch- und Rückenmuskulatur; der Kopf wird flach auf die Erde gedrückt, die Beine sind ausgespreizt; die anfangs äusserst frequente Athmung wird immer langsamer und mühevoller, die Weichen werden dabei stark eingezogen. Die Pupillenstarre lässt allmälig nach; das Thier gerieth in einen soporösen Zustand und ging in demselben zu Grunde. Bei der Obduction fand sich diastolischer Herzstillstand, die Därme wenig gefüllt mit dünnem, flüssigem Secret, die Schleimhaut etwas injicirt.

Aus den Laugen erhielt ich neben Kohlenwasserstoffen ein bei 284° C. siedendes Ptomain, dessen Eigenschaften am Schluss der Methodik geschildert sind und für das ich keine Bezeichnung proponiren kann, weil ich über das Wesen desselben nur sehr wenig ermitteln konnte.

D. Methodik.

Bereits in meiner ersten Abhandlung „über Ptomaine“ habe ich Methoden, vermöge deren es mir gelang, Ptomaine aus faulem Organbrei zu isoliren, genau besprochen und speciell hervorgehoben, dass nur solche Verfahren einzuschlagen sind, die jede Bildung von Kunstproducten ausschliessen. Als Extractionsmittel bei derartigen Untersuchungen können deshalb nur Aethylalkohol und Aether in Anwendung ge-

zogen werden. Die Extraction mit Aether der alkalisch oder sauer gemachten Lösungen hat sich aber für unsere Zwecke wenig bewährt, so dass die darauf basirenden Methoden von Stas-Otto und von Dragendorff hier kaum in Betracht gezogen werden können. Auch auf die Destillationsmethoden unter Zusatz von Aetzalkalien oder Erdalkalien kann man nur recurriren, wenn man sich die Ueberzeugung verschafft hat, dass auch durch andere jede Zersetzung ausschliessende Verfahrungsweisen das primäre Vorhandensein flüchtiger Basen erwiesen war. Es können also nur die Extraction mit Aethylalkohol und die Alkaloidfällungsmittel zur Erreichung des Zieles herangezogen werden. Von den Substanzen, welche mit den Ammoniakderivaten schwer- oder unlösliche gepaarte Verbindungen eingehen, hätte man am ehesten von der Phosphormolybdänsäure erspriessliche Dienste erwarten dürfen, da dieses Reagens mit fast allen Ammoniakbasen sich zu unlöslichen Verbindungen paart. Doch ist alsdann die Abscheidung der Basen äusserst umständlich und mit grossen Verlusten verknüpft, da die Elimination der Phosphormolybdänsäure nur durch Baryt, der ja leicht auf die Basen zersetzend einwirkt, bewerkstelligt werden kann. Zudem kann durch diese Operation das die Isolirung der organischen Basen störende Ammoniak gar nicht entfernt werden. Auch die complicirt zusammengesetzten Alkaloidfällungsmittel, wie Kaliumquecksilberjodid, Kaliumbismuthjodid und Kaliumkadmiumjodid, können nur mit Vorsicht angewendet werden, da nach der Entfernung derselben durch Schwefelwasserstoff das dabei frei werdende Jod auf die Basen leicht substituirend einwirkt.

Ich habe es am zweckmässigsten gefunden, durch vor-

sichtigen Zusatz von Salzsäure zu den zu verarbeitenden Fäulnissmassen die etwa vorhandenen Basen in ihre salzsauren Salze überzuführen, in welcher Form, vorausgesetzt, dass ein grösserer Ueberschuss von Salzsäure vermieden wird, die Ptomaine sich haltbar erweisen. Nach Eindampfen dieser Gemenge zu dicken Syrupen werden die salzsauren Ptomaine dann durch absoluten Alkohol entzogen, selbst die an und für sich in Alkohol unlöslichen Chloride der Ptomaine gehen in Gegenwart anderer Basen leicht in Alkohol über; dieser Alkohol wurde nun abgedampft, und jetzt konnten häufig schon durch wiederholte Erschöpfung mit absolutem Alkohol solche Basen, die nur schwer in Alkohol übergingen, abgetrennt werden. Auf diese Weise gelang es mir wiederholt, das salzsaure Neuridin abzuscheiden.

Bereits früher hatte ich das neutrale Bleiacetat und das Quecksilberchlorid als in vorzüglicher Weise zur Isolation der Ptomaine geeignet erkannt. Besonders bewährte sich das in Alkohol gelöste Quecksilberchlorid. Es wurde deshalb die alkoholische Lösung, welche die Chlorhydrate der Ptomaine enthielt, mit überschüssigem alkoholischen Quecksilberchlorid versetzt und nun 24 Stunden lang stehen gelassen. Der Quecksilberniederschlag wurde alsdann mit recht viel heissem Wasser gekocht und vom Unlöslichen abfiltrirt. Durch diese Manipulation glückte es, die in den Alkohol übergetretenen Peptone und Albuminate vollständig herauszuwerfen, da derartige Verbindungen selbst in kochendem Wasser absolut unlöslich sind, während alle Quecksilberdoppelverbindungen der organischen Ammoniake in kochendem Wasser löslich sind. Aeusserst schwer löslich selbst in heissem Wasser ist allerdings das Quecksilberdoppelsalz des Cholins, eine Eigenschaft, die man leicht zur

völligen Abscheidung des Cholins von den übrigen Basen benutzen kann. Beim Erkaltenlassen des die Quecksilberverbindungen enthaltenden Filtrats krystallisirt nämlich das Quecksilbercholin alsbald vollständig aus, während die übrigen Basen in Lösung bleiben. Diese Methode lässt sich auch, wie ich hier gleich bemerken will, zur Darstellung des Cholins aus Organen mit Vortheil an Stelle der usuellen kostspieligen Platinfällung verwerthen. Man kocht die lecithinreichen Gewebe, wie Eidotter, Gehirn u. s. w. zur Abspaltung des Cholins von seinen Componenten mit concentrirter Salzsäure, filtrirt vom Unlöslichen ab, dampft unter Abstumpfung der Salzsäure auf dem Wasserbade ein, extrahirt mit Alkohol und fällt diese alkoholische Lösung sofort mit alkoholischem Quecksilberchlorid. Ein- bis zweimaliges Umkrystallisiren dieses Quecksilberniederschlages schafft eine in Nadeln sich ausscheidende Quecksilberverbindung des Cholins, die auf ein Molecül Cholin sechs Molecüle Quecksilberchlorid enthält.

	Gefunden.				Berechnet für $C_5H_{14}NOCl6HgCl_2$.
Hg	67,97	68,07	68,03	67,70	68,21 pCt.

Durch Zerlegung mit Schwefelwasserstoff erhält man dann das salzsaure Cholin chemisch rein, weder Ammoniak noch Kali, wie es bei der gebräuchlichen Fällung mit Platinchlorid so häufig der Fall ist, verunreinigen dann dieses Salz.

Den Umstand, dass die Pikrinsäure mit dem Neuridin in kaltem Wasser unlösliche, in heissem sehr schwer lösliche Verbindungen eingeht, habe ich ebenfalls wiederholt vortheilhaft ausgebeutet. So habe ich zunächst durch die

Pikrinfällung das Neuridin ausgeschaltet, und es blieben dann in der Lösung die anderen Basen zurück, welche weniger schwer lösliche Pikrate liefern. Bei dem vereinten Vorkommen von Cholin und Neuridin kann man die Eigenschaft der Pikrate sich nutzbar machen, insofern zunächst auf Zusatz von Pikrinsäure das Neuridinpikrat ausfällt, während erst beim Eindampfen der Lösung das weniger schwer lösliche Cholinpikrat auskrystallisirt. Das Cholinpikrat scheidet sich auch in langen, breiten Nadeln aus, die, wie die Analyse zeigte, nach der Formel

$$C_6H_2(NO_2)_3HOC_5H_{13}NO$$

construirt sind.

	Versuch.		Theorie.
C	40,07	—	40,00 pCt.
H	5,52	—	5,00 „
N	—	16,64	16,40 „

Leichter als in Wasser ist das Cholinpikrat in Alkohol löslich. Auch die Differenz in der Löslichkeit der Aurate kann die Trennung des Cholins vom Neuridin wesentlich fördern, insofern das Neuridingold viel schwerer vom Wasser aufgenommen wird als das Cholingold.

So verschiedene Wege demnach eingeschlagen werden können, um Cholin und Neuridin von einander zu trennen und in chemischer Reinheit darzustellen, um so schwieriger gestalten sich aber die Verhältnisse bei der Trennung der anderen von uns gefundenen Basen des Cadaverins und des Putrescins. Diese Basen sind zunächst als in Wasser leicht lösliche Quecksilberverbindungen in unseren Händen. Sowohl die Platinate als die Pikrate verhalten sich betreffs ihrer Löslichkeit ziemlich identisch. Die Salze dieser Ptomaine

gehen ungemein leicht in Wasser ein; die Siedepunkte der freien Basen liegen ziemlich nahe bei einander; zudem würde die relativ geringe Menge derselben die Ausnützung der wenig auseinander liegenden Siedepunkte nicht erlaubt haben. In der That habe ich hier ganz beträchtliche Schwierigkeiten zu überwinden gehabt. In meinen ersten Versuchen konnte ich durch sehr häufiges Umkrystallisiren der Cadaverinplatinate in Wasser zur Analyse leidlich gereinigte Platindoppelsalze dieser Base herstellen; jedoch war diese Methode viel zu umständlich und hatte zu grossen Materialverlust im Gefolge. Ebensowenig nutzbringend erwies sich die Ueberführung in die Doppelverbindung mit Kaliumquecksilberjodid, mit dem das Putrescin einen sehr schönen krystallinischen Paarling absetzt, während das Cadaverin sich damit nicht verbindet. Versucht man die Basen zu restituiren durch Einleiten von Schwefelwasserstoff und durch nachfolgendes Eindampfen der vom Schwefelquecksilber abfiltrirten Lösung, so wird der grösste Theil der Basen verharzt, wahrscheinlich dadurch, dass sich Jodsubstitutionsproducte bilden.

Erfolgreiche Trennung des Cadaverins vom Putrescin verhiess einerseits das differente Verhalten der Golddoppelsalze dieser Basen, insofern als das Aurat des Putrescins ziemlich schwer löslich, das Golddoppelsalz des Cadaverins hingegen in Wasser sehr leicht löslich ist. Verfügt man über grössere Mengen der Chlorhydrate, so lässt sich die Trennung beider durch wiederholtes Umkrystallisiren aus heissem 96proc. Alkohol leichter bewerkstelligen. Das salzsaure Putrescin krystallisirt beim Erkalten des Lösungsmittels in Nadeln, während das Cadaverin in der Mutterlauge zurückbleibt und durch Ueberführung in das Platinsalz weiter gereinigt wer-

den kann. Wenn auch durch die Darstellung des Goldsalzes das Putrescin analysenrein abzuscheiden war, so stellen sich doch Schwierigkeiten entgegen, das leicht lösliche Goldsalz des Cadaverins in das ziemlich schwer lösliche Platinat umzuwandeln. Diese zeitraubende Manipulation kann man leicht umgehen, wenn man über grössere Mengen dieser Base, wie es bei Versuch X. der Fall war, verfügt. Alsdann ist es am einfachsten, nach Zerlegung der Quecksilberverbindung und Entfernung des Schwefelquecksilbers die Lösung einzudampfen und mit Alkohol zu erschöpfen. Es bleibt dann das salzsaure Putrescin zurück, während das salzsaure Cadaverin in die alkoholische Lösung hineingeht, der es durch Platinchlorid entzogen werden kann. Es ist diese Fällung mit Platinchlorid um so nothwendiger, als noch andere Verbindungen von dem Alkohol aufgenommen werden. Durch Umkrystallisiren aus Wasser gelingt es, diese verschiedenen Platinate, wenn auch allerdings ziemlich mühevoll, zu trennen. Die Schwerlöslichkeit des Cadaverinplatinates befähigt dasselbe zuerst auszukrystallisiren. Anfänglich scheidet sich diese Doppelverbindung in ziemlich reinem Zustande aus, je mehr man aber die Lösung einengt, desto mehr ist das Platindoppelsalz des Cadaverins mit dem des Saprins untermengt. Schliesslich überwiegt das Platinat des Saprins. Die noch spärlich eingestreuten, durch ihren Glanz und ihre Krystallform deutlich hervorleuchtenden Cadaverinplatinate werden mittelst Loupe von den mehr matt schimmernden Krystalloiden des Saprinplatinates, auf denen sie oft aufsitzen, abgesondert. Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Wasser gelang es dann schliesslich, analysenreine Präparate der Platinverbindung des Saprins zu gewinnen.

In den nach Entfernung des Saprins restirenden Platinlaugen blieb noch die Platinverbindung des Mydaleins zurück, die, äusserst löslich in Wasser, erst nach starker Einengung auf dem Wasserbade oder längerem Stehen unter dem Exsiccator in Form kleinster Nädelchen auskrystallisirte. Die Reinigung dieses Doppelsalzes verursachte grosse Schwierigkeiten wegen der äusserst leichten Löslichkeit desselben und der Unfähigkeit des Mydaleins, mit anderen Metallen oder organischen Substanzen als schwer löslicher Paarling sich zu vereinen. Es blieb schliesslich nichts weiter übrig, als durch wiederholtes Lösen des Platinates in sehr wenig lauwarmem Wasser ein möglichst reines Präparat zu erzielen. Natürlich war dabei der Materialverlust ein sehr bedeutender.

Die Fällung der vom Alkohol aufgenommenen salzsauren Ptomaine durch alkoholische Quecksilberchloridlösung hatte allerdings den grössten Theil der Ptomaine eliminirt, doch blieben in der von dem Quecksilberchloridniederschlage befreiten Lauge noch basische Substanzen zurück. Diese Lauge wurde nun unter Wasserzusatz eingedampft und, nachdem der Alkohol verjagt, durch Schwefelwasserstoff das Quecksilber entfernt. Beim Eindampfen des vom Schwefelquecksilber befreiten Filtrates wurde die überschüssige Salzsäure durch Soda abgestumpft. Der Trockenrückstand, mit absolutem Alkohol erschöpft, liess nur wenige Körper in ihn übertreten. Bei der Verwesung, die sieben Tage gedauert hatte, fand sich in derartig verarbeiteter Lauge Trimethylamin, das durch Destilliren der alkalisch gemachten Lösung und Ueberführung in ein Goldsalz leicht vom beigemengten Ammoniak zu trennen war. Schon um diese Zeit waren geringe Mengen giftiger Substanzen in der Lauge

bemerkt worden. Die eine derselben war nach vierzehntägiger Fäulniss in dem Alkoholextract in so grosser Menge vorhanden, dass durch eine Platinbestimmung ihrer Doppelverbindung ungefähr ihre Natur skizzirt werden konnte. Jenes Gift, welches ich als Mydaleïn bezeichnete, und das zuerst aus dem Quecksilberniederschlag dargestellt worden war, fand sich auch in der Lauge wieder. Es bildet nämlich das Mydaleïn mit Quecksilberchlorid ein auch in Alkohol theilweise lösliches Doppelsalz, das nur in absolutestem Alkohol unlöslich ist. Auf diese Weise erklärt sich sein Vorkommen auch in der Lauge des Quecksilberchloridniederschlages. Es glückte nur dadurch, dass der eingedampften Lauge unter dem Vacuum die letzten Reste von Wasser entzogen wurden und dann dieselbe mit absolutem Alkohol behandelt worden war, durch erneuerten Zusatz von alkoholischer Quecksilberchloridlösung das Mydaleïn derselben, wenn auch nicht ganz vollständig, zu entziehen. Ausser Trimethylamin habe ich keine anderen einfachen Amine in diesen Laugen nachweisen können. Beim Eindampfen derselben schied sich langsam ein röthliches Oel aus, das auf der Oberfläche der zu verdampfenden Flüssigkeit umherschwamm und durch Scheidetrichter von der Flüssigkeit abgehoben werden konnte. Giftige Eigenschaften besass dieses Oel nicht. Es war ein Gemenge von Kohlenwasserstoffen, welche eigenthümlich theerartig rochen und deren Hauptmenge bei ca. 145—150° und bei 185° C. übersiedete. Dieser letztere Kohlenwasserstoff blieb flüssig, verharzte aber allmälig beim Stehen an der Luft. Weder durch Alkalien noch durch Säuren wurden dieselben in der Kälte angegriffen. Mit Brom gab dieser Kohlenwasserstoff flockige Niederschläge, mit concentrirter Salpetersäure erwärmt, trat er in

Reaction ein und lieferte gelblich gefärbte Oele. Dieser Kohlenwasserstoff ist ungiftig.

Daneben waren aber auch noch geringe Mengen basischer Producte, die durch fractionirte Destillation von den sie begleitenden Kohlenwasserstoffen getrennt werden konnten. Nur die eine Base, welche bei ca. 284° C. siedete, konnte etwas näher in's Auge gefasst werden. Dieselbe bildet, mit Salzsäure eingedampft, ein in schönen langen Nadeln krystallisirendes Chlorhydrat, welches selbst in absolutestem Alkohol sehr leicht löslich ist. Mit Goldchlorid und Pikrinsäure bildet dieses Ptomain ölige Producte, mit Ferricyankalium und Eisenchlorid färbt es sich intensiv blau; mit Platinchlorid geht es ein äusserst leicht lösliches Doppelsalz ein, das unter dem Mikroskop in der Form feinster Nädelchen sich präsentirt und das aus Alkoholäther in dünnen Blättchen langsam ausfällt, welche 30,36 pCt. Platin enthalten. Möglicherweise liegt hier ein Pyridinderivat vor. Dieses Ptomain ist übrigens ungiftig und zeigt als freie Base geringe Fluorescenz. Nach dem Abheben des eben beschriebenen Oeles wurde die Lauge völlig eingedampft und schieden sich noch Chlorhydrate in Form von Blättchen und Nadeln aus, die in Alkohol unlöslich sind, mit Platinchlorid keine Verbindung eingehen, und ungiftig sind. Die geringe Menge derselben verhinderte eine genaue Definition derselben.

F. Schlussbemerkungen.

Vorläufig sind also folgende aus menschlichen Leichentheilen von mir dargestellte basische Körper als Cadaverptomaine recognoscirt worden:

Cholin $C_5H_{15}NO_2$
Neuridin $C_5H_{14}N_2$
Cadaverin $C_5H_{16}N_2$
Putrescin $C_4H_{12}N_2$
Saprin $C_5H_{16}N_2$
Trimethylamin $(CH_3)_3N$
Mydalein.

Damit ist die Reihe der Cadaverptomaine noch nicht erschöpft. So konnte ich neben einem bei 284° C. siedenden Ptomain die Gegenwart noch einer anderen giftigen Base darthun, deren Natur aber vollständig zu bestimmen aus Mangel an Material scheiterte. Ausserdem habe ich unter den Platinsalzen verschiedene Krystallformen beobachtet, die von den von mir beschriebenen wesentlich abweichen, also jedenfalls Verbindungen anderer Basen angehörten.

Die Mehrzahl dieser Cadaverptomaine sind Diamine, eine Thatsache, die mir um so bemerkenswerther dünkt, als andere Diamine aus menschlichen oder thierischen Organen bisher noch nicht bekannt waren. Wider jedes Erwarten sind alle diese Körper einfach zusammengesetzt und scheinen sämmtlich, soweit sich vorläufig beurtheilen lässt, der Fettreihe anzugehören. Schon diese Eigenschaft würde einen durchgreifenden Unterschied zwischen den animalischen und vegetabilischen Alkaloiden begründen, insofern letztere ja sehr complex gebaut sind und wohl fast ausnahmslos Pyridinkerne in ihrem Molecül bergen. Obwohl es den Anschein hat, dass die Ptomaine zum grösseren Theil Abkömmlinge der Kohlenwasserstoffe C_nH_{2n}, also der Aethylenreihe, sind, so konnte ich doch auch diesmal wieder die Unrichtigkeiten der Anschauung eines allgemeinen Gruppen-

reagens für die Ptomaine bestätigen. Die von Brouardel und Boutmy als allgemeines Reactiv auf Ptomaine angegebene Blaufärbung derselben mit Ferricyankalium und Eisenchlorid hat auch nicht in dem Umfange, wie es diese Autoren wollen, die Bedeutung für den Nachweis der thierischen Alkaloide. Nur das Cadaverin, das Saprin, das Mydalein, die bei 284° C. siedende Base, und ein weiter unten noch zu besprechendes Ptomain, durch den Stoffwechsel pathogener Bacterien entstanden, lassen in ganz prägnanter Weise, mit jenen Reagentien gemischt, eine Blaufärbung hervortreten, während das Cholin, Neuridin, Putrescin sich dagegen völlig indifferent verhalten. Doch ist stets festzuhalten, dass jene Färbung nur dann als werthvoller Wegweiser dienen kann, wenn man chemisch reine Körper in Händen hat, weil bei Anwesenheit von Peptonen auch andere unreine Ptomaine sich in dieses trügerische Gewand kleiden werden. Eine irgendwie specifische Reaction auf Ptomaine habe ich bisher noch nicht bemerken können. Allerdings fällt die Phosphormolybdänsäure alle Ptomaine als gelbe oder weisse Präcipitate aus, doch da selbst Ammoniak dadurch niedergeschlagen wird, so ist dieser Thatsache auch nicht der geringste praktische Werth beizumessen.

Auffallend ist die grosse Zahl der ungiftigen Basen gegenüber der geringen Menge fassbarer giftiger Ptomaine in den menschlichen Cadavertheilen. Möglicherweise trägt der Sauerstoffzutritt viel dazu bei, vorzugsweise ungiftige Substanzen zu schaffen. Doch müssen hier noch andere Factoren maassgebend sein. Eine grosse Schwierigkeit bereitete mir die Reindarstellung der Leichengifte. Während der Verarbeitung schwand das Material dahin, so dass man

wohl nicht anders annehmen kann, als dass diese giftigen Ptomaine leicht zersetzlich sind.

Hervorzuheben ist noch die Bedeutung der Sauerstoffzufuhr für die Steigerung der Erträge an Ptomainen. Ich hatte auf dieses Factum bereits früher schon aufmerksam gemacht und konnte mich auch dieses Mal wieder dieser werthvollen Eigenschaft erfreuen. Es wird sich deshalb empfehlen, falls man nach dieser oder ähnlicher Richtung hin thierische Theile verarbeitet und grössere Ausbeuten zu erzielen wünscht, durch häufiges Umrühren möglichst viel Sauerstoff den zu verarbeitenden Massen zuzuführen.

Die Thatsache nun, dass Fäulnissbacterien eine grosse Reihe theils unschädlicher, theils giftiger, in ihrer Wirkung aber differenter Ptomaine sowohl direct aus den Geweben, als auch aus dem nicht organisirten Eiweiss, sei es durch einfache Abspaltung oder durch Abbau und nachfolgenden synthetischen Aufbau, neu zu schaffen vermögen, liess von vornherein erwarten, dass die pathogenen Bacterien in erhöhtem Maasse diese Eigenschaft besitzen müssen. Noch fehlt uns die Erkenntniss jener Vorgänge, welche sich abwickeln nach der Invasion der bei verschiedenen Krankheiten aufgefundenen und als Krankheitserreger allgemein anerkannten Mikrobien resp. jener als Krankheitsträger bereits supponirten kleinsten Lebewesen, deren Existenz nach Eindringen der Koch'schen Untersuchungsmethoden in den weiteren Kreis der Forscher wohl leicht zu ermitteln sein wird. Vorläufig behilft man sich damit, die nach dem Eintritt der pathogenen Bacterien in den menschlichen Körper inscenirten Krankheitssymptome durch allerlei Hypothesen zu erklären. Allerdings sind in neuester Zeit durch Metschnikoff Thatsachen erbracht worden, die auf manche patho-

logischen Erscheinungen helles Licht zu werfen geeignet sind. Der von Metschnikoff bei der Sprosspilzkrankheit der Daphnien beobachtete Vorgang, dass die weissen Blutkörperchen die eingedrungenen Spaltpilze direct aufzehren, lässt auf ähnliche Processe auch bei den Krankheiten höherer Wirbelthiere schliessen. Nach Metschnikoff[1]) ist es ein flüssiges Secret der weissen Blutkörperchen, welches die Auflösung der Pilze bewerkstelligt. Umgekehrt konnte Metschnikoff[2]) auch sehen, dass die Blutkörperchen in der Nachbarschaft mit zahlreichen Pilzzellen sich allmälig auflösten und vollständig verschwanden, was nach Metschnikoff darauf hinweist, dass die Conidien irgend eine für Blutkörperchen schädliche Flüssigkeit absondern.

Ueber die chemische Action pathogener Bacterien wissen wir aber vorläufig noch wenig. Ausser der Fähigkeit dieser kleinsten Krankheitsträger, eventuell Koch'sche Nährgelatine zu verflüssigen, sowie bei ihrem Wachsthum sowohl innerhalb als ausserhalb des Thierkörpers unter Umständen Gase zu bilden oder gar stinkende Fäulniss zu erregen, kennt man nur einige wenige Stoffwechselproducte derselben, und zwar nur solche, welche bei der Züchtung dieser pathogenen Bacterien in Lösung von Kohlehydraten entstehen. Die von Passet gefundene Thatsache, dass die acht von ihm aus Eiter gezüchteten Pilzarten sterilisirte Milch zur Gerinnung bringen, beruht nach Harnak auf einfacher Milchsäuregährung. Ausser der Milchsäure konnten diese Autoren noch flüchtige Fettsäuren, deren Natur aber nicht weiter festgestellt wurde, in der durch den Staphylococcus pyo-

1) l. c. S. 183.
2) l. c. S. 186.

genes aureus, sowie citreus zur Gerinnung gebrachten Milch nachweisen. Ein halbes Jahr vor Erscheinen dieser Publication hatte ich bereits darauf aufmerksam gemacht, dass der von Friedländer und Frobenius als Erreger der croupösen Pneumonie angesprochene Coccus neben Ameisensäure vorzugsweise Essigsäure und Aethylalkohol aus Kohlehydraten abspaltet. Bei dieser Gelegenheit hatte ich auch einen Bacillus beschrieben, der, aus menschlichen Fäces gezüchtet, Meerschweinchen eingeimpft, dieselben unfehlbar tödtet. Das Product der Thätigkeit dieses pathogenen Bacillus auf Traubenzuckerlösung ist vorzugsweise Propionsäure. — Bevor man nun die chemische Energie der pathogenen Bacterien prüfen konnte, galt es zunächst, jene Vorfragen zu erledigen, die sich an die Thätigkeit der Fäulnissträger bezüglich der Bildung giftiger Producte knüpften. Nachdem ich diesem Gegenstand, soweit es mir möglich war, näher getreten bin, versuchte ich nunmehr, in Berücksichtigung des klinischen Bedürfnisses, auch die Stoffwechselproducte pathogener Bacterien, speciell die dabei entstehenden Ptomaine zu isoliren. Allerdings sind meine diesbezüglichen Untersuchungen noch nicht weit vorgeschritten, doch glaube ich nicht zögern zu dürfen, Einiges hier schon mitzutheilen, weil meine weiteren Arbeiten durch äussere Umstände eine Verzögerung erleiden dürften.

Zunächst operirte ich mit dem Koch-Eberth'schen Typhusbacillus, den ich mir aus Milzen von am Typhus verstorbenen Personen gezüchtet hatte und dessen Identität ich durch Vergleich mit einer mir von Herrn Geh. Rath Koch gütigst überlassenen Reincultur des von demselben als Typhusträger erkannten Bacillus stets controliren konnte. Sowohl auf sterilisirtem Traubenzucker, als auch auf Stärke,

die mit etwas Nährsalzen versehen ist, gedeiht dieser Bacillus ausgezeichnet. Stellt man derartig inficirte Lösungen — es kamen stets fünfprocentige Nährsubstrate zur Verwendung — bei ca. 30° C. auf, so kann man schon nach 24 Stunden eine starke Trübung der vorher klaren Flüssigkeit bemerken. Oeffnet man zu dieser Zeit einen solchen Kolben, so giebt sich ein deutlicher Geruch nach Aethylalkohol kund. Von Tag zu Tag wächst die Quantität dieses Alkohols immer mehr.

Neben Aethylalkohol treten dann auch noch geringe Mengen flüchtiger fetter Säuren, darunter besonders Essigsäure auf. Ausserdem spaltet der Typhusbacillus aus Traubenzucker noch Milchsäure ab. Nach vierzehntägigem Stehen ging aus 2 Kolben, die je mit ca. 15 gr. Traubenzucker beschickt waren, nachdem die flüchtigen Producte durch Destillation mit Schwefelsäure entfernt worden, durch Schütteln mit Aether eine nicht flüchtige Säure in den Aether über, die sich als Gährungsmilchsäure charakterisirte.

	Gefunden.	Berechnet für $(C_3H_5O_3)_2Zn + 3H_2O$.
H_2O	16,48	18,18 pCt.

	Gefunden.	Berechnet für $(C_3H_5O_3)_2Zn$.
Zn	26,74	26,50 pCt.

In Witte'schem Pepton, mit etwas Nährsalzen versetzt, entwickelt sich der Typhusbacillus auch sehr gut, doch konnte ich daraus keines Spaltungsproductes habhaft werden. Noch besser gedeiht dieser Bacillus auf sterilisirter Bouillon oder sterilisirtem Fleischbrei, die alsdann bald stark alkalisch reagiren. Die Vermehrung dieser Mi-

krobie auf den eiweisshaltigen Substraten verläuft aber ohne jede Bildung von Schwefelwasserstoff oder von irgend welchen flüchtigen aromatischen Producten, wie Indol, Phenol, die für die Fäulniss charakteristisch sind. Selbst nach achtwöchentlichem Stehen war keine Gasentwicklung bemerkbar, indessen stieg stets ein leicht an Molken erinnernder Geruch aus den inficirten Kolben auf. Wiederholt, aber nicht in allen Fällen, gelang es mir, aus derartigen Kulturen mittelst der oben bei der Darstellung von Ptomainen geschilderten Methoden der Fällung durch Quecksilber in alkoholischer Lösung ein leicht zerfliessliches salzsaures basisches Product zu gewinnen, dessen Platinsalz zwar leicht löslich war, das aber eine sehr schwer lösliche Golddoppelverbindung einging, so dass auf diesem Wege eine genaue Reindarstellung dieser Base möglich war. Die Ausbeute an diesen Ptomainen war selbst nach vierwöchentlichem Verweilen der Culturen im Brutofen eine äusserst geringe.

Schon die physiologischen Eigenschaften dieser neuen Base verschafften mir die Ueberzeugung, dass hier ein neues Ptomain vorlag. Die Wirkung dieses Ptomains äusserte sich beim Meerschweinchen in schwachem Speichelfluss und frequenter werdender Athmung. Später verloren die Thiere die Herrschaft über ihre Extremitäten- und Rumpfmuskeln, ohne dass aber eine eigentliche Paralyse dieser Muskelgruppen bestand. Die Thiere fielen auf die Seite, vermochten jedoch, wenn man sie wieder auf ihre Extremitäten stellte, sich ein wenig nach vorwärts zu bewegen; die Extremitäten glitten aber bald auf dem Fussboden aus, der Kopf sank nach unten und die Thiere fielen hilflos auf die Seite. Allmälig erweitern sich die Pupillen stark, reagiren dann nicht mehr auf Lichteinfall; der Speichelfluss wird

etwas profuser; Krämpfe treten dabei selbst bei äusseren Reizen nie auf. Nach und nach nimmt die Herzfrequenz und die Athmung ab. Während des ganzen Verlaufes dieser Erscheinungen entleeren die Thiere reichliche Stuhlgänge von diarrhoischer Beschaffenheit. Es dauerte bisweilen 24 bis 48 Stunden, ehe derartige Thiere zu Grunde gingen. Bei der Obduction derselben fand sich das Herz stets systolisch contrahirt, die Lungen stark hyperämisch, die übrigen inneren Organe blass, die Därme waren stets fest zusammengezogen, ihre Wandung blass.

Das Chlorhydrat dieses Ptomaines gab

1. mit Phosphormolybdänsäure einen weissen Niederschlag,
2. mit Kaliumquecksilberjodid einen gelblich-weissen Niederschlag,
3. mit Kaliumwismuthjodid ein rothbraunes Präcipitat,
4. mit Gerbsäure eine weissgelbe amorphe Fällung,
5. mit Jodjodkalium ein braunes Präcipitat.

Zur Analyse benutzte ich das wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser am ehesten zu reinigende Golddoppelsalz, das folgende Zahlen ergab:

Au	41,91	41,97	—
C	—	—	16,06
H	—	—	3,66

Möglicherweise liegt hier ein Triamin vor, vorausgesetzt, dass in dem Molecül dieser Base sich kein Sauerstoff befindet. Endgültiger Entscheid hierüber wird erst zu treffen sein, wenn sich mehr Material angesammelt haben wird.

Auch die septischen Erkrankungen habe ich bereits nach der geschilderten Richtung hin in's Auge gefasst, da

den modernen Anschauungen gemäss gerade hier neben der bacteritischen Invasion chemische Vorgänge eine hervorragende Rolle spielen. Schon bezeichnen wir eine grosse Reihe von Mikroorganismen als Träger septischer Processe, die nach Koch's Vorgang, ausgerüstet mit den von Koch der Forschung geschenkten Hülfsmitteln, Chirurgen wie Ogston und Rosenbach uns kennen gelehrt haben. Abgesehen von den dabei als ursächliches Moment supponirten, zum mindesten etwas räthselhaften Fermentwirkungen, sind die Mittel der Chemie zur Erforschung dieser klinisch so wichtigen Krankheiten kaum noch herangezogen worden. Und doch deuten die abnormen Temperaturbewegungen, die Brachlegung der normalen Functionen der Organe, die Betäubung der intellectuellen Sphäre, die perverse Action der nutritiven und digestiven Apparate darauf hin, dass bei derartigen Krankheiten durch abnorme chemische Gährungen der Gesammtorganismus tief erschüttert sein muss. Dass in der That innerhalb des von Sepsis durchseuchten menschlichen Körpers der Chemismus in andere Bahnen gelenkt ist, als wie sie der normale Mensch durchschreitet, beweisen die von mir früher mitgetheilten Beobachtungen von der Erhöhung der Phenolausscheidung bei einzelnen infectiösen Krankheiten, wie bei Diphterie, Erysipelas faciei, manchen Fällen von Pyämie und theilweise auch bei Scharlach. Den Verdacht, dass hier auf Darmfäulniss zu recurriren sei, habe ich damals zurückgewiesen. Denn wenn ich feststellen konnte, dass typhöse Erkrankungen, sowohl Typhus abdominalis wie recurrens, gleichgültig ob sie von Obstipationen oder Diarrhöen begleitet sind, stets ohne hohen Phenolgehalt im Urin verlaufen, wenn in den meisten von mir untersuchten Fällen von Scharlach stets im Floritionsstadium

eine etwas vermehrte, in demselben Stadium der Masern stets eine verminderte Phenolausscheidung statthatte, trotzdem beide Krankheiten in ihrem klinischen Bilde eine grosse Aehnlichkeit besitzen, wenn endlich bei Erysipelas faciei und Pneumonie, die beide zu excessiver Temperatursteigerung Anlass geben, bei ersterer eine Vermehrung von Phenol, bei letzterer kaum Spuren davon sich finden, so war daraus nur zu folgern, dass von derartigen Nebenumständen, wie abnormen Darmzersetzungen, in allen diesen Fällen nicht die Rede sein könne. Wenn also bei derartigen Infectionskrankheiten die Bildung normaler Stoffwechselproducte um ein Bedeutendes erhöht ist, so wird man nicht fehlgehen, hierbei eine Steigerung des Chemismus in Folge der Durchseuchung des Körpers anzunehmen. Demgemäss wird man auch bei solchen Processen die Existenz von Ptomainen vermuthen dürfen. Die Angaben, im Urin solche Körper gefunden zu haben, können hier gänzlich übergangen werden, da eben noch Niemand einen reinen chemischen Körper daraus isolirt hat. Am bequemsten dünkt mir die Erledigung dieser Fragen durch Untersuchung von mit specifischen Mikrobien beschickten Reinkulturen, weil bei der Bildung von giftigen Ptomainen, sobald das dem Körper zuträgliche Maximum überschritten ist, der Tod eben erfolgen muss, und die Quantitäten der Ptomaine stets so gering sein werden, dass eine lohnende Ausbeute kaum zu erwarten steht. Andererseits ist zu befürchten, dass die enorme Oxydationskraft des Körpers die giftigen und ungiftigen Producte der Bacterien alsbald weiter oxydirt und damit dieselben völlig verändert.

Als Ausgangspunkt meiner Versuche diente zunächst

ein rücksichtlich der klinischen Erscheinungen ziemlich seltene Beobachtung.

Ein 19jähriges, stets gesundes Dienstmädchen wurde ohne jede Ursache eines Nachmittags inmitten ihrer leichten Berufsbeschäftigung von stechenden Schmerzen in der Gegend der rechtsseitigen Nates befallen, welche sich längs des Verlaufs des N. ischiadicus bis zur Kniekehle hinzogen. Die Schmerzen wurden immer intensiver, so dass Patientin nur auf der gesunden Seite liegen konnte. Die Körpertemperatur war sehr erhöht, 39,5—40,3° C., Pulsfrequenz beschleunigt. Das Rayon der rechten Glutaei war äusserst empfindlich, sowohl spontan, als bei Druck, und dieser Schmerz pflanzte sich an der hinteren Seite des rechten Oberschenkels bis zur Kniebeuge hin, strahlte aber auch nach der vorderen Bauchwand hin aus. Das rechte Bein nahm die für den Beginn der Coxitis charakteristische Beugestellung ein, ohne dass aber Druck des Schenkelkopfes gegen die Pfanne Erhöhung der Schmerzempfindung bedingte. Patientin, anfänglich bei Bewusstsein, verlor dasselbe bald, delirirte vielfach. Auf der Körperoberfläche schossen zahlreiche Eiterpusteln auf, umgeben von hellrothen Höfen. Bald gesellte sich hierzu noch Empfindlichkeit und Schwellung des linken Handgelenks. Das linke Auge zeigte starke Injection der Conjunctiva bulbi, wenige Stunden danach erschien die Hornhaut leicht rauchig getrübt, am oberen Limbus ward eine weisslich gefärbte, halbmondförmige Trübung sichtbar, die die ganze Cornea rasch überzog, und innerhalb 22 Stunden war die Panophthalmitis völlig ausgebildet. Die Milz war stets vergrössert, der Urin enthielt nur wenig Eiweiss. Dieser Process endete nach 7 Tagen mit dem Tode der Patientin. Als Herd der Krankheit fand sich bei der Obduction, übereinstimmend mit der klinischen Annahme, unter dem rechten M. ileopsoas ein Abscess mit Ablösung des Periosts des Hüftgelenks. Dieser Abscess liess sich über den Darmbeinkamm hinaus nicht verfolgen. Die äusserlich nicht veränderten Tonsillen enthielten ziemlich reichliche Eitermengen. In der Umgebung dieser Eiterherde waren kleine Hämorrhagien vorhanden. Auf der Körperoberfläche, im Herzen, dessen Mitralklappe eine kleine, frische, weissliche Einlagerung darbot, ferner in der Substanz sowohl, wie in dem serösen Ueberzug sämmtlicher Unterleibsorgane fanden sich kleinste Eiterherde, nur die Genitalorgane waren intact. — Bei unserer Kranken nahm also von einem Psoasabscess her, dessen Ursache verborgen blieb, eine allgemeine Pyämie ihren Ausgang, die ungemein rasch den Tod herbeiführte. Die Tonsillarabscesse waren jedenfalls

secundärer Natur, da für das primäre Befallensein derselben keine Anzeichen zu eruiren waren. Schon bei Lebzeiten der Patientin war in dem Eiter, welcher aus den Hautabscessen stammte, eine ungemein grosse Menge von Coccen zu constatiren, die, auf Rindfleisch, Bouillon und Koch'scher Nährgelatine verpflanzt, als vollständige Reincultur des von Rosenbach als Staphylococcus pyogenes aureus beschriebenen Trägers septischer Zustände sich auswiesen. Auch der nach dem Tode aus verschiedenen Eiterherden der drüsigen Unterleibsorgane und des Herzens entnommene Eiter liess, auf verschiedene Nährsubstrate übertragen, nur Reinculturen dieses Staphylococcus pyogenes aureus aufspriessen, so dass also dieser Fall von Pyämie sicher einzig nur durch die Invasion dieses Coccus verschuldet worden war.

Ich habe nunmehr begonnen, auch die chemische Energie dieses Staphylococcus zu prüfen. Auf Bouillon und Fleischbrei ausgesät, wächst er, bei 30—35° C. gehalten, ziemlich rasch und überzieht die Oberfläche des letzterwähnten Nährbodens in Form gelblicher Ballen, die mit der Zeit einen dunkleren, orangefarbenen Ton annahmen. In Uebereinstimmung mit Rosenbach habe ich daraus nie die Producte der stinkenden Fäulniss erhalten können. 9 Kolben beschickte ich je mit ca. 125 gr. Rindfleisch, das zu einem dünnen Brei aufgeschwemmt war, und liess dieselben im Brutofen vier Wochen lang bei 30—35° C. verweilen. Um die an der Oberfläche sich in der Form von klumpigen Häutchen ausbreitenden Coccen zu entfernen, wurden diese Culturen wiederholt umgeschüttelt. Das Fleisch war theilweise zergangen und wurde nach den oben geschilderten Methoden verarbeitet. In der alkoholischen Lösung ging ausser Pepton nichts in den Quecksilberniederschlag hinein, dagegen waren in den Lungen ganz erhebliche Mengen Ammoniak — die Culturen reagirten auch stark alkalisch — neben geringen Mengen einer organischen, aber, soweit ich jetzt ermitteln konnte, ungiftigen Base. Durch wieder-

holtes Aufnehmen mit Alkohol konnte der Salmiak abgeschieden werden und ein in farblosen Nadeln anschiessender, an der Luft nicht zerfliesslicher, organischer Salmiak daraus dargestellt werden.

Derselbe trat mit Platinchlorid in der Form von Säulen, welche 32,93 pCt. Pt enthielten, zusammen, verband sich hingegen nicht mit Goldchlorid. Diesem salzsauren Ptomain bin ich bei meinen Fäulnissversuchen nie begegnet und hege deshalb die Meinung, dass dasselbe einzig durch die Thätigkeit dieses Staphylococcus pyogenes aureus entstanden ist. Für die Eigenart dieses Ptomains sprechen auch noch folgende Reactionen des salzsauren Salzes, die ich hier tabellarisch geordnet beifüge:

Phosphorwolframsäure	weisser, im Ueberschuss löslicher Niederschlag.
Phosphormolybdänsäure	gelber, flockiger Niederschlag.
Kaliumkadmiumjodid	schwache rosarothe Färbung.
Kaliumwismuthjodid	rothbraune Nadeln.
Jodjodkalium	schwache Jodausscheidung.
Jodhaltige Jodwasserstoffsäure	ölige Tropfen.
Pikrinsäure	gelbe Nadeln.
Ferricyankalium und Eisenchlorid	intensive Blaufärbung.

Spätere Untersuchungen werden hoffentlich noch Auskunft über die Natur dieses Ptomains ertheilen, das hier möglicherweise als Vorläufer des Ammoniaks anzusehen ist.

Auch andere Träger septischer Processe werden nach dieser Richtung von mir verfolgt werden.

Nachdem nunmehr durch diese meine Untersuchungen das Vorhandensein von alkaloidähnlichen chemischen Substanzen in menschlichen Leichentheilen zum ersten Male in exacter Weise dargethan worden ist, liegen die Consequenzen für die Praxis auf der Hand. Man wird bei gerichtlichen Gutachten sich nicht mehr begnügen dürfen, bei dem Verdachte auf die Existenz vegetabilischer Gifte, Extracte oder ungenügend gereinigte Krystallsyrupe auf Grund von Tüpfelreactionen recognosciren zu wollen. Man ist nunmehr gezwungen, um unliebsamen Verwechslungen vorzubeugen und um sich nicht die schwere Verantwortung aufzubürden, verhängnissvolle Urtheile heraufbeschworen zu haben, reine chemische Individuen darzustellen und diese auf ihre charakteristischen Merkmale hin zu prüfen.

Aber auch die klinische Medicin dürfte aus Untersuchungen, die sich in der hier inaugurirten Richtung bewegen, mancherlei Nutzen ziehen. Die beliebte Colportage von Krankheitsgeschichten mit oder ohne anatomische Details kann nur noch in beschränktem Maasse die bekannten Krankheitsbilder ausbauen oder feststehende Symptomencomplexe in einzelne Krankheitsgruppen zergliedern. Die fortschreitende Naturerkenntniss legt dem Arzt auch die Verpflichtung auf, sich Rechenschaft zu geben über das Wesen und den inneren Zusammenhang aller jener Erscheinungen, welche ihm tagtäglich als Krankheiten entgegentreten.

Durch die fundamentalen Methoden Koch's sind wir in die Lage versetzt, allmälig den überaus grössten Theil

jener Feinde kennen zu lernen, gegen die wir als Aerzte zu kämpfen haben, so dass wir nicht mehr darauf angewiesen sind, nur die rohe Empirie zu Rathe ziehen zu müssen. In der Erkenntniss der Krankheitsprocesse dürfte aber auch den chemischen Vorgängen, wie ich bereits angedeutet habe, eine nicht unwesentliche Rolle zufallen, die aufzudecken eben auch der Kliniker durch Zuhülfenahme der Mittel der exacten Chemie erstreben muss. Möglicherweise dürfte dadurch auch, wie ich bereits anderen Ortes ausgeführt habe, eine rationelle, d. h. eine specifische gegen den specifischen Feind gerichtete Therapie mehr und mehr in die Medicin ihren Einzug halten, da wir bereits wissen, dass Anhäufung gewisser Stoffwechselproducte von Bacterien ihre Erzeuger direct vernichten.

Analytische Belege.

Sämmtliche Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmungen wurden im Verbrennungsrohre mit Bleichromat ausgeführt. Bei allen Stickstoffbestimmungen bediente ich mich des sehr empfehlenswerthen Apparates von H. Schwarz (Bericht der deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 13. S. 771). Die Kohlensäure wurde stets aus einem Entwicklungsapparat durch die Röhre geleitet. Die übrigen Bestimmungen geschahen nach den üblichen Methoden.

I. 0,3029 gr. Substanz gaben 0,1520 gr. CO_2 = 13,66 pCt. C und 0,0910 gr. H_2O = 3,34 pCt. H.

II. 0,1242 gr. Substanz gaben V = 3,5 bei B = 765,5 und T = 22, also N = 3,18 pCt.

III. 0,1454 gr. Substanz gaben 0,0650 gr. Au = 44,30 pCt.

IV. 0,2216 gr. Substanz gaben 0,0973 gr. Au = 44,53 pCt.

V. 0,1060 gr. Substanz gaben 0,0400 gr. Pt = 38,16 pCt.

VI. 0,2620 gr. Substanz gaben 0,1300 gr. Au = 50,0 pCt.

VII. 0,5191 gr. Substanz gaben 0,1971 gr. CO_2 = 7,45 pCt. und 0,1173 gr. H_2O = 2,51 pCt. H.

VIII. 0,1830 gr. Substanz gaben 0,0810 gr. Au = 44,26 pCt.

IX. 0,2100 gr. Substanz gaben 0,2810 gr. CO_2 = 36,50 pCt. C und 0,0729 gr. H_2O = 3,86 pCt H.

X. 0,1885 gr. Substanz gaben V = 33,8 bei B = 756 und T = 21, also N = 20,27 pCt

XI. 0,1556 gr. Substanz gaben V = 27,2 bei B = 764 und T = 18, also N = 20,24 pCt.

XII. 0,2905 gr. Substanz gaben V = 51,70 bei B = 754 und T = 17,5, also N = 20,40 pCt.

XIII. 0,1253 gr. Substanz gaben 0,0556 gr. Au = 44,51 pCt.

XIV. 0,1275 gr. Substanz gaben 0,0633 gr. Au = 49,64 pCt.

XV. 0,1983 gr. Substanz gaben 0,0992 gr. Au = 50,04 pCt.

XVI. 0,2880 gr. Substanz gaben 0,1447 gr. Au = 50,24 pCt.

XVII. 0,1846 gr. Substanz gaben 0,0704 gr. Pt = 38,37 pCt.

XVIII. 0,2893 gr. Substanz gaben V = 13,4 bei B = 765 und T = 13,5, also N = 5,49 pCt.

XIX. 0,6395 gr. Substanz gaben 0,2730 gr. CO_2 = 11,70 pCt. C und 0,1954 gr. H_2O = 3,38 pCt. H.

XX. 0,2563 gr. Substanz gaben V = 7 bei B = 763 und T = 18, also N = 3,16 pCt.

XXI. 0,3027 gr. Substanz gaben 0,1152 gr Pt = 38,05 pCt.

XXII. 0,1893 gr. Substanz gaben 0,0951 gr. Au = 50,23 pCt.

XXIII. 0,3013 gr. Substanz gaben 0,1517 gr. Au = 50,44 pCt.

XXIV. 0,3288 gr. Substanz gaben 0,1654 gr. Au = 50,30 pCt.

XXV. 0,1904 gr. Substanz gaben 0,0943 gr. Pt = 49,52 pCt.

XXVI. 0,2872 gr. Substanz gaben V = 50,2 bei B = 763,5 und T = 16, also N = 20,40 pCt.

XXVII. 0,2766 gr. Substanz gaben 0,1053 gr. Pt. = 38,06 pCt.

XXVIII. 0,2900 gr. Substanz gaben 0,1102 gr. Pt = 38,00 pCt.

XXIX. 0,4225 gr. Substanz gaben 0,1833 gr. CO_2 = 11,76 pCt. C und 0,1270 gr. H_2O = 3,34 pCt. H.

XXX. 0,4552 gr. Substanz gaben V = 21,2 bei B = 756 und T = 15, also N 5,40 pCt.

XXXI. 0,2308 gr. Substanz gaben 0,1158 gr. Au = 50,17 pCt.

XXXII. 0,4221 gr. Substanz gaben 0,1206 gr. CO_2 = 7,79 pCt. C und 0,0895 gr. H_2O = 2,35 pCt. H.

XXXIII. 0,4513 gr. Substanz gaben 0,1275 gr. CO_2 = 7,75 pCt. C und 0,0959 gr. H_2O = 2,36 pCt. H.

XXXIV. 0,3054 gr. Substanz gaben V = 9,6 bei B = 748 und T = 15, also N = 3,63 pCt.

XXXV. 0,2360 gr. Substanz gaben 0,0923 gr. Pt = 39,50 pCt.

XXXVI. 0,4003 gr. Substanz gaben V = 19,6 bei B = 756 und T = 16, also N = 5,76 pCt.

XXXVII. 0,1889 gr. Substanz gaben bei 110° C. getrocknet 0,0973 gr. Au = 51,50 pCt.

XXXVIII. 0,2498 gr. Substanz gaben 0,0950 Pt = 38,03 pCt.

XXXIX. 0,4069 gr. Substanz verloren bei 110° C. getrocknet 0,0213 gr. H_2O = 4,29 pCt.

XL. 0,1466 gr. Substanz verloren bei 110° C. getrocknet 0,0064 gr. H_2O = 4,18 pCt.

XLI. 0,1713 gr. Substanz gaben 0,0881 gr. Au = 51,43 pCt.

XLII. 0,4714 gr. Substanz gaben 0,1085 gr. CO_2 = 6,27 pCt. C und 0,0884 gr. H_2O = 2,08 pCt. H.

XLIII. 0,4450 gr. Substanz gaben 0,1028 gr. CO_2 = 6,30 pCt. C und 0,0859 gr. H_2O = 2,14 pCt. H.

XLIV. 0,5019 gr. Substanz gaben 0,1170 gr. CO_2 = 6,37 pCt. und 0,0921 gr. H_2O = 2,03 pCt. H.

LXV. 0,3876 gr. Substanz gaben V = 12,4 bei B = 752 und T = 14,5, also N = 3,67 pCt.

LXVI. 0,2120 gr. Substanz gaben 0,0834 gr. Pt = 39,34 pCt.

LXVII. 0,5600 gr. Substanz gaben 0,2057 gr. CO_2 = 10,01 pCt. C und 0,1478 gr. H_2O = 2,93 pCt. H.

LXVIII. 0,2866 gr. Substanz gaben V = 13,8 bei B = 756 und T = 15,8, also N = 5,54 pCt.

LXIX. 0,1632 gr. Substanz gaben 0,0674 gr. Pt = 41,30 pCt.

L. 0,2251 gr. Substanz gaben 0,2438 gr. CO_2 = 29,54 pCt. C und 0,1898 gr. H_2O = 9,00 pCt. H.

LI. 0,1741 gr. Substanz gaben V = 26,4 bei B = 760 und T = 19, also N = 17,40 pCt.

LII. 0,2208 gr. Substanz gaben 0,1138 gr. Au = 51,53 pCt.

LIII. 0,2030 gr. Substanz gaben 0,1026 gr. Au = 50,54 pCt.

LIV. 0,2223 gr. Substanz gaben 0,0845 gr. Pt = 38,01 pCt.

LV. 0,4522 gr. Substanz gaben 0,1957 gr. CO_2 = 11,80 pCt. C und 0,1390 gr. H_2O = 3,41 pCt. H.

LVI. 0,4507 gr. Substanz gaben V = 21,2 bei T = 21 und B = 761, also N = 5,35 pCt.

LVII. 0,1528 gr. Substanz gaben 0,0592 gr. Pt = 38,74 pCt.

LVIII. 0,3856 gr. Substanz gaben 0,1532 gr. CO_2 = 10,83 pCt. C. und 0,1122 gr. H_2O = 3,23 pCt. H.

LIX. 0,2868 gr. Substanz gaben 0,1058 gr. Pt = 36,88 pCt.

LX. 0,3528 gr. Substanz gaben 0,1300 gr. Pt = 36,83 pCt.

LXI. 1,9912 gr. Substanz gaben 1,5700 gr. HgS = 67,97 pCt. Hg.

LXII. 2,6893 gr. Substanz gaben 2,1238 gr. HgS = 68,07 pCt. Hg.

LXIII. 1,9880 gr. Substanz gaben 1,5693 gr. HgS = 68,03 pCt. Hg.

LXIV. 2,3300 gr. Substanz gaben mit Natronkalk erhitzt 1,5775 gr. metallisches Quecksilber = 67,70 pCt. Hg.

LXV. 0,2647 gr. Substanz gaben 0,3874 gr. CO_2 = 40,07 pCt. C und 0,1292 gr. H_2O = 5,42 pCt. H.

LXVI. 0,1898 gr. Substanz gaben V = 27,2 bei B = 768 und T = 19, also N = 16,64 pCt.

LXVII. 0,2729 gr. Substanz verloren bei 110—120° C. getrocknet 0,0450 gr. H_2O = 16,48 pCt. und gaben alsdann 0,0902 gr. SZn, also = 26,50 pCt. Zn.

LXVIII. 0,2223 gr. Substanz gaben 0,0923 gr. Au = 41,92 pCt.

LXIX. 0,1851 gr. Substanz gaben 0,0777 gr. Au = 41,97 pCt.

LXX. 0,3362 gr. Substanz gaben 0,1980 gr. CO_2 = 16,06 pCt. C und 0,1108 gr. H_2O = 3,66 pCt. H.

LXXI. 0,1849 gr. Substanz gaben 0,0609 gr. Pt = 32,93 pCt.

Literatur.

Nencki, Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei der Fäulniss mit Pankreas. Bern 1876.

— Zur Geschichte der basischen Fäulnissproducte. Journ. für prakt. Chemie. Bd. 26. S. 47. (Jahrg. 1882.)

Guareschi und Mosso, Arch. ital. di Biologie. 1883; Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1876. S. 197.

Gautier und Étard, Comptes rendus. 94. p. 1601.

Dupré und Bence Jones, Zeitschr. f. Chemie und Pharmacie. 1866 und Pharmaceutische Centralhalle. XVI. No. 10; Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1874. S. 1491.

Sonnenschein und Zülzer, Berl. klin. Wochenschr. 1869. S. 123.

Rorsch und Fassbender, Ber. der deutsch. chem. Gesellsch. VII. S. 1064.

Schwanert, Ber. der deutsch. chem. Gesellsch. 1874. S. 1332.

Liebermann, L., Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. IX. S. 152.

Otto, Anleitung zur Ermittelung von Giften. 5. Aufl. Braunschweig 1875. Bearbeitet von Dr. R. Otto.

Brouardel und Boutmy, Annales d'hygiène publique et de med. légale. III. Série. Tome IV. p. 335.

Wolckenhaar, Correspondenzblatt des Vereins analyt. Chemie. Jahrgang I. 1878.

Moriggia und Battistini, Gazz. clinic. ital. 1875; Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1876.

Selmi, Sulle ptomaine ad alkaloidi cadaverici etc. Bologna 1878. cf. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1873. S. 142; 1875. S. 1198; 1876. S. 195 u. 197; 1878. S. 808 u. 1838; 1879. S. 279; 1880. S. 206. Alcaloidi venefici esostanza amiloide dall'albumina in putrefazione. Roma 1879.

Dragendorff, Die gerichtlich chemische Ermittelung der Gifte etc. St. Petersburg 1876.
Spica, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XIV. S. 274.
Brieger, Ueber Ptomaine. Berlin. Hirschwald 1885; Zeitschr. für physiol. Chemie. III. 135 u. IX. S. 1; Zeitschr. für klin. Med. III. Heft 3. S. 24.
Bocklisch, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XVIII. S. 86.
Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie. I. S. 60.
Jeanneret, Untersuchungen über die Zersetzung von Gelatine und Eiweiss durch die geformten Pankreasfermente bei Luftausschluss. Leipzig 1877.
Odermatt, Zur Kenntniss der Phenolbildung. Inaugural-Dissertation. Bern 1878.
Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfniss des Organismus. Berlin. Hirschwald 1885.
Metschnikoff, Virchow's Arch. 96.
Ogston, British med. journ. 1881.
Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfectionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden. Bergmann 1884.
Passet, Fortschritte der Medicin. III. S. 33 u. 68.
Koch, Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. I. Bd. 1881.
Eberth, Virchow's Archiv. Bd. 81.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.

Untersuchungen

über

PTOMAINE

von

CHEMICAL SOCIETY
BURLINGTON HOUSE, W.

Professor Dr. L. Brieger,
Assistent der ersten medicin. Universitätsklinik in Berlin.

Dritter Theil.

Berlin 1886.
Verlag von August Hirschwald
NW. Unter den Linden 68.

PROF. J. V. JANOVSKY.

Herrn Dr. Ernst Leyden

Geheimen Medicinalrath und Professor

hochachtungsvoll

gewidmet

vom Verfasser.

A. Einleitung. [1])

Das wechselnde Bild der Infectionskrankheiten weist darauf hin, dass dieser Krankheitsgruppe, welche bekanntlich die überwiegende Mehrzahl aller Erkrankungen umfasst, ganz differente Ursachen zu Grunde liegen. Bereits kennt man auch eine Anzahl verschiedenartiger pathogener Bakterien, deren ursächlicher Zusammenhang mit einer Reihe von Krankheiten ausser allem Zweifel steht. In welcher Weise aber diese kleinsten parasitären Wesen ihr Zerstörungswerk am menschlichen und thierischen Organismus vollziehen, harrt noch der Erkenntniss. Wirkten alle diese deletären Eindringlinge in uniformer Weise, dadurch dass sie bei ihrer Propagation die von ihnen besetzten Gewebstheile in Folge Absperrung der Ernährung derselben rein mechanisch abtödten, so müssten die durch sie vermittelten Krankheiten in einheitlicher Symptomengruppe uns entgegentreten. Dieser beliebten Anschauung widerspricht jedoch die Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungen. In Folge dessen wurden die biologischen Verhältnisse herangezogen zur Erklärung der Krankheitssymptome, welche nach der Invasion jener verderblichen Organismen zu Tage treten. Und zwar glaubte man, dass in der Entziehung von Sauerstoff durch

1) Die hier eingehender erörterten Gesichtspunkte habe ich theilweise bereits in einem Vortrage, gehalten auf dem Congress für innere Medicin den 14. April 1886, kurz angedeutet.

die Bakterien das Hauptmoment ihrer Schädlichkeit beruhe. Mag auch diese Annahme für manche Krankheiten zutreffen, so fehlen zur Zeit doch noch völlig überzeugende Versuche über die Sauerstoffzehrung im durchseuchten Organismus, die wohl hauptsächlich in der von Ehrlich inaugurirten Richtung sich werden bewegen müssen. Ohne Zweifel sind aber viele dieser kleinsten Lebewesen, wie die Experimente von Pasteur, Nencki u. A. beweisen, Anärobien. Hier kommt also jener Factor gar nicht in Frage. Es bleibt uns daher nur übrig, die nach dem Eindringen von Bakterien beobachteten Erscheinungen als den Ausdruck chemischer Umsetzungen, angeregt durch jene Parasiten, zu betrachten. Die Bakterien sind lebende Wesen, und jedes lebendige Geschöpf bedarf zu seinem Unterhalt bestimmter Nährstoffe. Mit der Aufnahme von Nahrungstheilen fallen dieselben sofort chemischen Processen anheim, sei es dass die eingeführten Substanzen sich zu complexer zusammengesetzten Körpern aufbauen, sei es dass sie einen allmäligen Abbau erleiden, wobei schliesslich ihre Elemente zu den denkbar einfachsten Verbindungen zusammentreten können.

Welche hervorragende Rolle dem Chemismus in dem Leben der Bakterien zufällt, zeigen jene Vorgänge in dem Naturhaushalt, die uns zuerst Pasteur und später Schützenberger klargelegt haben. Die Alkoholgährung, die schleimige Gährung, die Milch- und Buttersäuregährung, die Ammoniakgährung, Processe, welche vielfach erst das Dasein höher organisirter Geschöpfe ermöglichen, werden von specifischen kleinsten Organismen vermittelt. Und mehr und mehr häufen sich die Thatsachen, welche die Wichtigkeit jener Lebewesen in ökonomischer Beziehung darthun.

Die Aufschliessung der Ackerkrume, die Ueberführung unlöslicher und nicht assimilirbarer Substanzen in ihre löslichen und für die Pflanzen aufnahmefähigen Modificationen dürfte wohl zum grössten Theil das Werk von Bakterien oder ihnen nahestehender Pilze sein. So ist die Umwandlung des Ammoniak in Salpetersäure, in welcher Form einzig die Pflanzen den für ihr Gedeihen unumgänglich nothwendigen Stickstoff aus dem Boden zu absorbiren vermögen, wie Schlösing und Müntz lehrten, ausschliesslich das Werk von specifischen Bakterien. Auch die Ernährung mancher Bäume, insbesondere die unserer einheimischen Cupuliferen, ist nach B. Frank an die Symbiose eines Pilzes gebunden. Aus der von diesem Botaniker zuerst beobachteten Thatsache der stetigen engsten Umstrickung der Wurzeln dieser Bäume durch das Mycel eines Pilzes, eine Erscheinung, die als Mycorrhiza bezeichnet wird, lässt sich nur folgern, „dass hier ein dem Baume fremdes Wesen, nämlich der Pilz, als der alleinige Zuführer alles für den Baum erforderlichen Wassers und Nahrungsmaterials aus dem Boden erscheint“. Boussingault's Keimversuche in destillirtem Wasser, sowie die nach Nencki allerdings nicht ganz einwandsfreien Keimungsexperimente Duclaux's in Humuserde, welche reichlich mit organischem Material beladen war, der aber alle Bakterien entzogen worden, offenbaren in eclatanter Weise die Bedeutung der Bakterien bei der Erzeugung unserer Nährstoffe.

Es ist also zunächst die chemische Kraft der Bakterien, welche die Action derselben kennzeichnet. Demgemäss kann das klinische Verständniss von der Natur der Krankheiten sich nicht blos mit der Entdeckung der Krankheitsträger begnügen, sondern wird insbesondere den Che-

mismus derselben ergründen müssen. Vielleicht dürfen wir dann auch hoffen, über klinische Vorgänge, die unserem Gegenstande scheinbar ferner liegen, Aufklärung zu finden, so z. B. über den klinisch ungemein wichtigen, trotz aller literarischer Fehden seinem Wesen nach noch vollkommen unbekannten Fieberprocess, der gerade bei den infectiösen Krankheiten drohend in den Vordergrund tritt. Lässt sich nachweisen, dass bei derartigen Erkrankungen chemische Spaltungen angeregt werden, so müssen dieselben nach thermochemischen Gesetzen sich regeln. Und hier ist dann der Ausgangspunkt gegeben für ein Verständniss der Fieberbewegungen, selbstverständlich aber nur in so weit, als denselben chemische Umsetzungen zu Grunde liegen.

Vorläufig wissen wir allerdings nur sehr wenig von der chemischen Energie pathogener Mikroorganismen. Wie ich bereits früher erwähnte, hat man bisher nur ganz auffällige Acte chemischer Thätigkeit dieser kleinsten Krankheitsträger verzeichnet, so die Fähigkeit derselben, event. Koch'sche Nährgelatine zu zerlegen etc.[1]) Nur den Angriff der Krankheitsträger auf so leicht zersetzliche Substanzen, wie es die Kohlehydrate sind, verfolgte man etwas eingehender. Will man aber volle Einsicht in die chemische Wirksamkeit einer specifischen Bakterie gewinnen, so muss der Einfluss derselben auf verschiedene Medien geprüft werden. Die wenigen Versuche, welche nach dieser Richtung hin grösstentheils mit nichtpathogenen Bakterien unternommen worden sind, deuten darauf hin, dass die Umsetzungskraft der Bakterien sich in ganz verschiedener Weise bethätigen kann. So konnte Fitz durch den Butter-

1) l. c. p. 65.

säurebacillus, welcher die Kohlehydrate in Buttersäure zerlegt, aus Glycerin vorzugsweise Propylalkohol erhalten, während Müntz die Betheiligung dieses Organismus an der Nitrification im Boden constatirte. Auch meine und Hüppe's Untersuchungen sprechen zu Gunsten jener Annahme. Neuerdings hat Adrian J. Brown für den Essigsäurepilz auf ein ähnliches Verhalten aufmerksam gemacht. Während dieser Pilz Aethylalkohol zu Essigsäure oxydirt, verwandelt er Propylalkohol zu Propionsäure, hingegen Methylalkohol, primärer Isobutylalkohol und Amylalkohol werden durch ihn gar nicht zerlegt. Dextrose wird durch den Essigsäurepilz einzig in Gluconsäure, Mannitol aber in Lävulose übergeführt. Auf Rohrzucker, Milchzucker und Stärke wirkt der Essigsäurepilz nicht ein. Brown's Untersuchungen ergeben weiterhin eine Bestätigung des Satzes, dass wir in den Bakterien zum Theil die feinsten Reagentien zum Studium der Constitution complexer Substanzen besitzen, und dass bisweilen mit ihrer Hülfe sich ebenso distinct operiren lässt, wie mit den schärfsten chemischen Reagentien. So wird die durch das Bacterium aceti aus Mannitol erzeugte Lävulose nicht weiter verändert, auch die aus Inulin dargestellte Lävulose wird durch dieses Ferment nicht weiter oxydirt. Es müssen also in der Constitution der Dextrose, welche aus Mannitol durch Einwirkung von Natriumamalgam entsteht, und in der der Lävulose erhebliche Differenzen obwalten. Noch schlagender illustriren die hochinteressanten Versuche von Lewkowitsch die reactive Schärfe der Pilze. Durch das Wachsthum von Penicillium glaucum wird die in einer geeigneten Nährlösung enthaltene inactive Mandelsäure in der Weise gespalten, dass der linksdrehende Theil zum Aufbau der Zellen verwendet wird,

während der rechtsdrehende übrig bleibt. Umgekehrt wird aus Reinculturen eines nicht näher charakterisirten Schizomyceten, denen inactive Mandelsäure hinzugesetzt sind, nur Linksmandelsäure gewonnen, der rechtsdrehende Antheil hingegen von dem Spaltpilz verbraucht. Durch diese Versuche war somit von Lewkowitsch die bis dahin unbekannte Thatsache von der Zusammensetzung der inactiven Mandelsäure oder, wie Lewkowitsch sie nennt, der Paramandelsäure aus zwei activen Säuren ermittelt worden. Eine gleiche Zerlegung der inactiven Mandelsäure in ihre Componenten gelang weiterhin dem gleichen Forscher nur durch Kochen derselben mit Cinchonin. Auch die Glycerinsäure und die Aethylidenmilchsäure werden durch Penicillium glaucum optisch activ, die erste Säure wird linksdrehend, die andere jedoch rechtsdrehend.

Hinsichtlich der chemischen Energie pathogener Bakterien habe ich in meiner zweiten Abhandlung über Ptomaine besonders die Fähigkeit derselben, basische Producte zu bilden, geprüft, da das Studium der Fäulnissprocesse ergab, dass gerade aus dieser Reihe am meisten schädliche Substanzen hervorgehen. Hand in Hand mit der Erforschung des Chemismus der pathogenen Bakterien muss aber auch die Klarlegung der durch den Fäulnissprocess geschaffenen basischen Producte gehen.

Das Hauptstück des Verdauungsschlauches der höher organisirten lebenden Wesen, das den grössten Theil des Binnenraumes des Menschen einnimmt, stellt nichts Anderes dar als einen grossen Fäulnissheerd, in dem unaufhörlich schädliche Substanzen erzeugt werden. Zur Zerstörung derselben stehen nun dem gesunden Organismus eine grosse Anzahl Hülfsmittel zur Verfügung. Thatsächlich nachge-

wiesen ist die Paarung des im Darm entstehenden Phenol, Kresol, Indol, Skatol mit Schwefelsäure — die Aetherschwefelsäuren Baumann's — in Folge dessen nehmen jene normaler Weise allerdings nur in geringer Menge gebildeten Gifte eine für den Organismus unschädliche Form an. Haben diese Processe bei gesunden Geschöpfen somit schon eine gewisse Bedeutung, so ist dies in erhöhtem Maasse bei kranken Individuen der Fall, wenn die normalen Functionen mehr oder weniger darniederliegen und die Schutzmittel, welche dem körperlichen Mechanismus zur Verfügung stehen, nicht mehr gehörig ihres Amtes walten. Allerdings wissen wir über alle diese Vorgänge noch herzlich wenig. Demgemäss durfte das Studium der Fäulnissprocesse, wie es von Nencki inaugurirt wurde, nicht ausser Acht gelassen werden, zumal bezüglich der Charakterisirung der basischen Fäulnissproducte noch recht erhebliche Lücken auszufüllen sind.

Die Nomenclatur jener basischen Producte, welche wir in thierischen Geweben finden, bedarf vorerst aber noch einer Besprechung, da hierin Verwirrung einzureissen droht. Wenn auch selbstverständlich die chemische Terminologie massgebend sein sollte, so verlangt doch der medicinische Brauch für dieses eigenartige Gebiet eine besondere Bezeichnung. Hielten wir an dem Ausdrucke Ptomaine als Name für die basischen Producte der Fäulniss fest, so wäre es nöthig, für die Basen, welche der Action pathogener Bakterien ihren Ursprung verdanken, eine andere Benennung in die Medicin einzuführen. Meiner Ansicht nach wäre dies gerechtfertigt, wenn wir beweisen könnten, dass der Chemismus aller sogenannten Fäulnissbakterien nach einer ganz anderen Richtung hin sich erstreckt als

die pathogenen Bakterien bekunden. Da dies aber nicht der Fall ist, so erlaube ich mir vorzuschlagen, den Ausdruck Ptomaine, in Erweiterung des von Selmi eingeführten Begriffes, für alle durch die Kraft der Bakterien entstandenen basischen Producte festhalten zu wollen. Zur näheren Charakterisirung der giftigen Ptomaine gestatte ich mir die Bezeichnung Toxine zu gebrauchen.

Im Gegensatz hierzu ist der von Armand Gautier aufgestellte Name Leucomaine (λευκῶμα Eiereiweiss) zu bringen, insofern darunter alle jene Basen zu begreifen sind, welche während des Lebens in den thierischen Substraten präformirt sich vorfinden und als Producte des normalen Stoffwechsels anzusehen sind. Ehe ich auf meine eigenen neueren Untersuchungen eingehe, muss ich dieser von Gautier isolirten Körper hier gedenken, da möglicher Weise zwischen diesen Substanzen und den Ptomainen Beziehungen bestehen, vielleicht in der Weise, dass in ihnen ein Theil der Muttersubstanzen der Ptomaine zu suchen ist, vorausgesetzt, dass diese Leucomaine, wie Ed. Schär bei der Besprechung der Gautier'schen Arbeit in No. 32 der Chemiker-Zeitung (1886) mit Recht einwendet, nicht selbst Fäulnissbasen sind, welche vom Darmtractus aus in den Blutstrom aufgesogen und von diesem aus wieder in den Secreten ausgeschieden oder da und dort in den Geweben deponirt werden können.

Gautier verarbeitete frisches Rindfleisch und Liebig'sches Fleischextract in der Weise, dass er diese Substanzen mit Wasser und wenig Oxalsäure extrahirte, die Extracte im Vacuum bei 50° C. eindampfte, alsdann mit absolutem Alkohol erschöpfte und mit Aether fällte. Dieser syrupöse Niederschlag krystallisirt theilweise beim Stehen, man fügt

alsdann etwas absoluten Aether hinzu, und nach einigen Tagen trennt man die Krystalle von dem Syrup und wäscht denselben mit 99gradigem Alkohol aus. Diese Krystalle (A) werden nunmehr mit 95gradigem Alkohol ausgezogen, der Alkohol wird theilweise verdampft, und beim Erkalten erhält man citronenfarbige Krystalle (B), aus deren Laugen sich neue Krystalle (C) ausscheiden. Die Krystalle (A), mit Wasser ausgekocht, lassen nur eine geringe Portion gelbweisser Krystalle (D) zurück, während man aus den Mutterlaugen schliesslich noch weitere Krystalle von orangegelber Farbe (E) erhält. Einzig also mit Aether, Alkohol und Wasser erzielt Gautier, seiner Angabe nach, eine scharfe Trennung seiner Substanzen. Folgende Basen beschreibt nun Gautier:

1. Xanthokreatinin, $C_5H_{10}N_4O$ (Portion B), krystallisirt in schwefelgelben Blättchen vom Aussehen der Cholestearintafeln; es schmeckt etwas bitter, ist, gleichwie sein Chlorhydrat und Chlorplatinat, leicht löslich in Wasser und kann aus heissem 99gradigem Alkohol umkrystallisirt werden. In vieler Hinsicht gleicht es dem Kreatinin, daher sein Name. Bei der Oxydation mit frisch gefälltem Quecksilberoxyd entstehen daraus lange weisse Nadeln, die bei 174° C. schmelzen und dem Coffein ähneln. Das Xanthokreatinin ist giftig und bewirkt bei Thieren Niedergeschlagenheit, Somnolenz, hochgradige Müdigkeit, Defäcation und wiederholtes Erbrechen.

2. Crusokreatinin, $C_5H_8N_4O$ (Portion E), von gelber Farbe, daher der Name. Sein Chlorhydrat und Chlorplatinat krystallisiren in leicht löslichen Nadeln, sein Chloraurat in schwer löslichen Körnern; beim Erhitzen wird das Golddoppelsalz reducirt. Auch diese Base theilt mit dem

welche nur in entwickelungsfähigen Zellen angetroffen wer- Kreatinin die Eigenschaften der gleichen Krystallform, der alkalischen Reaction, und der Fähigkeit, in concentrirter Lösung mit Chlorzink sich zu paaren. Es unterscheidet sich von dem Kreatinin durch den Atomcomplex CNH.

3. Amphikreatinin, $C_9H_{19}N_{17}O_4$ (Portion D), eine schwache Base, ähnelt dem Kreatin und ist möglicher Weise eine Verbindung desselben mit einer Base, die sich durch den Mehrgehalt der Elemente des Cyanwasserstoffes, CNH, von Kreatin unterscheidet.

4. Pseudoxanthin, $C_4H_5N_5O$, aus den alkoholischen Mutterlaugen der vorher geschilderten Körper nach Verjagen des Alkohols durch Kupferacetat ausgefällt, gleicht dem Xanthin bezüglich seiner physiologischen und chemischen Eigenschaften und unterscheidet sich von diesem Körper nur in der Zusammensetzung durch ein Minus von C und O.

5. Die Base $C_{11}H_{24}N_{10}O_5$, aus den Mutterlaugen des Xanthokreatinin, und

6. Die Base $C_{12}H_{25}N_{11}O_5$, aus den Laugen des Crusokreatinin gewonnen.

Bemerkenswerth sind die Beziehungen dieser Körper zum Kreatin und Kreatinin und die Rolle, welche der Eintritt und Austritt des Atomcomplexes CNH bei der Bildung aller dieser Substanzen spielt. Selbstverständlich werden diese Körper noch genauer studirt werden müssen, zumal die Angaben über die erfolgreiche Trennung derselben doch gar zu dürftig sind. Die Anhäufung dieser Basen im Organismus — im Urin, Speichel, Blut, ja selbst in den drüsigen Absonderungen des Seidenwurmes konnte Gautier deren Anwesenheit constatiren — beeinflusst nach diesem Autor das Centralnervensystem ungünstig, obwohl ausser der apho-

ristischen Bemerkung über die Wirkung des Xanthokreatinin auch nicht das Mindeste über die Giftwirkung der anderen Basen mitgetheilt wird. So sollen die nervösen Zufälle bei Anämie und Chlorose dadurch entstehen, dass die Eliminirung der obigen oder ähnlicher Substanzen durch den Urin, der nach Gautier unablässig jene Gifte herausschwemmt, verhindert ist und dadurch dass die Oxydation dieser Körper, welche normaler Weise fort und fort im Organismus vor sich gehen soll, bei diesen Krankheiten zerstört wird. Dass dem lebenden Gewebe enorme Oxydations- und Reductionskraft innewohnt, wissen wir allerdings durch Ehrlich's u. A. Untersuchungen, dass aber Gautier's Substanzen durch diese Processe ihrer supponirten schädlichen Eigenschaft beraubt werden, dürfte wohl erst noch bewiesen werden müssen. Auch der weiteren Behauptung Gautier's, dass neben den alkaloidartigen Substanzen noch andere stickstoffhaltige, nicht krystallisirbare Körper, denen ganz furchtbar giftige Eigenschaften zugesprochen werden, im menschlichen Körper sich bilden, wird nach Darstellung und Recognoscirung derselben als reine chemische Individuen gewiss Niemand widersprechen.

Den Gautier'schen Körpern reihen sich noch an das von Kossel entdeckte Adenin, $C_5H_5N_5$, und die von G. Salomon aus menschlichem Urin dargestellten Xanthinderivate, das Dimethylxanthin, $C_7H_8N_4O_2$ (Paraxanthin von seinem Entdecker genannt), ein Isomeres des Theobromin, und das Heteroxanthin, $C_6H_6N_4O_2$, welches wahrscheinlich Methylxanthin ist.

Diese Körper sind besonders deshalb interessant, weil sie höchstwahrscheinlich durch Zersetzung der Nucleine,

den, entstehen. In welcher Weise diese sowie die übrigen der Xanthingruppe angehörigen Glieder, welche, soweit ich sie prüfen konnte, nur in unverhältnissmässig grossen Gaben giftig sind — nach Filehne bedarf es vom Xanthin bei Fröschen subcutaner Dosen von 10 bis 30 mgr, um den Tod unter den Erscheinungen der Rückenmarkslähmung und der Muskelerstarrung hervorzurufen — durch den Angriff von Bakterien zerlegt werden, ist noch wenig bekannt Durch den Fäulnissprocess werden sie jedenfalls zerstört. So hat A. Baginsky in frischen Pancreasdrüsen erhebliche Mengen von Xanthin, Guanin und Hypoxanthin gefunden, während in gefaultem Pancreas nur noch geringe Quantitäten davon nachzuweisen waren. Am meisten widersteht das Hypoxanthin der Fäulniss. Nach meinen Erfahrungen verschwinden die Xanthinkörper bei langdauernder Fäulniss überhaupt vollständig. Indessen lassen gewisse specifische Bakterien, so der Typhusbacillus (Eberth-Koch), der Staphylococcus pyogenes aureus (Rosenbach), der Streptococcus pyogenes (Rosenbach) und ein von mir aus menschlichen Excrementen gezüchteter, besonders für Meerschweinchen stets pathogener Bacillus, die Angehörigen der Xanthingruppe, selbst nach vierwöchentlicher Einwirkung, intact.

Unsere Kenntniss der Ptomaine ist in der allerletzten Zeit nur wenig gefördert worden. Vaughan konnte aus giftigem Käse, nach dessen Genuss ca. 300 Personen erkrankten, durch Extraction mit Aether aus alkalischer Lösung geringe Mengen von nadelförmigen Krystallen gewinnen, welche, auf die Zunge von Menschen gebracht, eine scharfe, brennende Empfindung hervorriefen, worauf sich dann Trockenheit im Halse, das Gefühl von Zusammengeschnürtsein und Uebelkeit einstellte; daneben wurden auch

noch diarrhoische Ausleerungen beobachtet. Nach Vaughan wird dieser Körper, welchen er Tyrotoxicon nennt, nicht durch die Fällungsmittel der Alkaloide gefällt und giebt mit Ferricyankalium und Eisenchlorid Berlinerblau, reducirt auch Jodsäure.

Der unvollkommenen Methode, mittelst deren Vaughan operirte, — Extraction des alkalisch gemachten Wasserauszuges des giftigen Käses durch Aether, — ist es wohl zuzuschreiben, wenn die Ausbeute an dem giftigen Princip recht unbedeutend war. Aus 16 Kilo von einem Käse erhielt Vaughan einmal 0,5 Grm., ein anderes Mal 0,1 Grm. Tyrotoxicon. Uebrigens glaubt Vaughan selbst nicht, sämmtliches Gift aus dem Käse extrahirt zu haben.

Es liegen noch verschiedene Angaben vor, denen zufolge bei der Cholera (Koch, Nicati und Rietsch), bei dem Milzbrand (Hoffa, cf. dagegen Nencki) und beim Tetanus traumaticus (Rosenbach, Flügge) Ptomaine, und zwar Toxine sich bilden, doch ist bisher keins derselben als chemisches Individuum dargestellt worden.

Meine Arbeiten über diesen Gegenstand konnte ich erst nach Ueberwindung von allerlei äusseren Schwierigkeiten wieder aufnehmen, doch war ich ausser Stande, die Versuche in dem Umfange zur Ausführung zu bringen, wie es im Interesse der Sache vielleicht wünschenswerth gewesen wäre.

B. Methodik.

In meinen früheren Abhandlungen habe ich der Methodik eine etwas eingehendere Besprechung gewidmet, weil von der rationellen Handhabung derselben der Erfolg

abhängig ist. Selbstverständlich muss in erster Linie die Bildung von Kunstproducten verhütet werden. Auf einige derartige Fehler habe ich bereits aufmerksam gemacht und will deshalb nicht mehr darauf zurückkommen. Nur einen Vorwurf, der indirect an meine Adresse gerichtet wurde, glaube ich nicht übergehen zu dürfen, obwohl ich denselben bereits in der Zeitschrift für klinische Medicin widerlegt habe. Man hegte die Ansicht, dass schon beim Eindampfen der Cholinsalze sich Neurin bildet und dass demgemäss die Entstehung jener Gruppe von Ptomainen, welche muskarinartig wirken, mit Misstrauen zu betrachten ist. Ich hebe dem gegenüber nur hervor, dass ich gerade als zweckmässigste Darstellungsmethode des Cholins Kochen der lecithinhaltigen Organe mit concentrirter Salzsäure empfohlen habe. Trotzdem habe ich das Punctum saliens jener abfälligen Kritik noch einmal geprüft und reproducire hier wiederum meine Versuche, welche die gänzliche Wirkungslosigkeit der Salzsäure gegenüber dem hier nur in Frage kommenden Chlorhydrat und Chlorplatinat des Cholins darlegen. Allerdings bemerke ich im Voraus, dass das, was von jener Seite als Neurin (Vinyliumbase) bezeichnet wird, gar nicht damit übereinstimmt. Da man gegenwärtig immer noch Verwechselungen zwischen dem Cholin (Oxäthyliumbase) und dem Neurin (Vinyliumbase) begegnet, so mögen die von mir bereits früher angegebenen Unterscheidungsmerkmale hier wiederholt werden.

Die Platindoppelverbindung des Cholin krystallisirt gewöhnlich in Form über einander geschobener Tafeln, bisweilen auch in Gestalt von flachen Prismen, während das Doppelsalz des Neurin, wie ich bereits früher erwähnte, in Oktaedern krystallisirt, wodurch beide auf den ersten

Blick unterschieden werden können. Auch ist das Neurinplatinat in Wasser bedeutend schwerer löslich als das leicht lösliche Platindoppelsalz des Cholin. Herr Dr. C. A. Tenne, Custos am hiesigen mineralogischen Institut, hat die Güte gehabt, das Platindoppelsalz des Neurin krystallographisch genauer zu bestimmen. Die untersuchten Krystalle entstammen synthetisch dargestelltem Neurin und gaben bei der Analyse 33,68 pCt. Pt, die Theorie verlangt 33,97 pCt. Pt. Ich gebe in Folgendem die von Herrn Dr. Tenne ermittelten Daten wieder:

„Die Kryställchen des Neurinplatinates gehören dem regulären System an und sind sämmtlich durch die Flächen des Oktaeders 0,(III) begrenzt. Die vorgenommenen Winkelmessungen schwanken in ziemlich weiten Schranken um den durch die Theorie geforderten Winkel von 108° 28,2′, welcher Umstand seinen Grund in zu schneller Krystallisation und daherrührender Unebenheit der Flächen, sowie in Wachsthumserscheinungen — eingesunkene Flächen mit vorragenden, dieselben rings umwallenden Kanten — hat. Zwillinge sind nicht beobachtet.

Die optische Untersuchung gab ein den Anforderungen des regulären Systems entsprechendes Resultat, indem kleine Kryställchen zwischen gekreuzten Nicols im durchfallenden Licht völlig dunkel bleiben.“

Das zu nachfolgenden Versuchen verwendete Cholin wurde aus menschlichem Gehirn nach dem oben skizzirten Verfahren dargestellt, und früher schon einmal vollständig durchanalysirt. Das aus der salzsauren Verbindung dargestellte Cholinplatinat krystallisirte in leichtlöslichen, orangerothen, flachen Prismen, welche 31,85 pCt. Pt. enthielten. Die Theorie verlangt 31,87 pCt. Pt. Dieses Platindoppelsalz

wurde mit 15proc. Salzsäure 6 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, alsdann zur Verjagung der Salzsäure eingedampft und dreimal umkrystallisirt. Es zeigte sich nicht im mindesten verändert und krystallisirte in denselben leichtlöslichen orangerothen Prismen. Die Platinbestimmung ergab 31,74 pCt.

Dieses Platinat wurde nun 8 Stunden lang mit 30proc. Salzsäure auf dem Wasserbade erhitzt, alsdann eingedampft und dreimal umkrystallisirt. Auch diesmal erhielt ich das Platinat unverändert wieder, denn eine Analyse liess wiederum 31,74 pCt. finden. Schliesslich wurde diese Platinverbindung 6 Stunden lang mit einem grossen Ueberschuss von rauchender Salzsäure auf dem kochenden Wasserbade erhitzt, hernach wurde eingedampft, die letzten Reste von Salzsäure wurden in vacuo über Natronstückchen entfernt und dann dreimal umkrystallisirt. Die Analyse ergab 31,84 pCt. Pt. Während dieser Operation wurde keine Spur von harzigen Producten wahrgenommen, das Platinat blieb vollkommen intact.

Dieses Platinsalz wurde nun mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das Filtrat zum dicken Syrup mit Salzsäure eingedampft. Ueber Schwefelsäure krystallisirten Nadeln aus, die an der Luft bald wieder zerflossen.

0,05 Grm. dieser Nadeln einem Kaninchen von 1250 Grm. Körpergewicht subcutan injicirt, bewirkten nur eine kurz dauernde Vermehrung der Speichelabsonderung, die sich ausser durch öfter wiederholte Schluck- und Leckbewegungen noch dadurch kundgab, dass zwischen Unterlippe und der Zahnreihe des Unterkiefers Speichel hervorquoll, welcher aber nur die Lippe benetzte, ohne über dieselbe herabzufliessen. Herz und Athmung waren gar nicht afficirt. Nach

meinen früheren Mittheilungen bedarf es einer hypodermatischen Gabe von ca. 0,1 Grm. salzsauren Cholin auf 1 Kilo Kaninchen, um sämmtliche Vergiftungserscheinungen prägnant zum Ausdruck zu bringen. Meerschweinchen wurden durch Injection von 0,05 Grm. des Chlorhydrates nicht im Geringsten alterirt. Anders aber verhielten sich dagegen Frösche. Incorporirte man diesen Thieren durch die Lymphbahnen 0,05 Grm. des salzsauren Salzes, so trat Lähmung und ganz exquisiter diastolischer Herzstillstand ein, der durch Atropin sofort gehoben wurde. Zur Illustration des Gesagten füge ich folgenden Versuch an:

Rana esculenta. Herz freigelegt.

Zeit:	Herzcontractionen in der Minute:	
10 U. 38 M.	32	kräftige Systole.
10 - 58 -	32	0,05 Grm. salzsaures Cholin in den Oberschenkel injicirt.
11 - 2 -	25	
11 - 5 -	12	Herzcontractionen schwächer. Diastole verlängert.
11 - 13 -	11	
11 - 21 -	10	
11 - 36 -	2	
11 - 47 -	3	
11 - 52 -	3	
12 - 6 -	—	Herz verharrt in diastolischem Stillstand. Injection von 0,001 Grm. Atropin.
12 - 8 -	20	
12 - 13 -	20	
12 - 20 -	32	Thier bewegt sich wieder.

Der Rest des salzsauren Salzes, das zu diesen Experimenten gedient hatte, wurde in Alkohol gelöst, mit Platinchlorid gefällt und der getrocknete Niederschlag aus Wasser umkrystallisirt. Das Platinat enthielt 31,68 pCt. Pt.

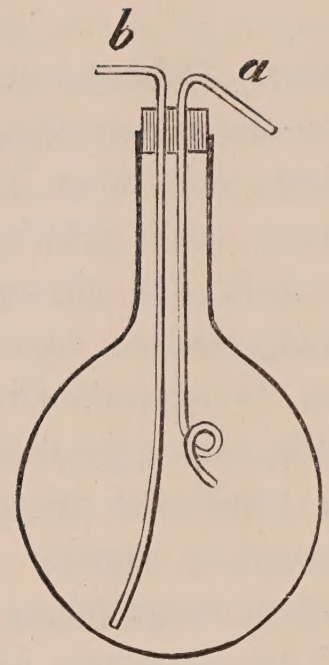
Aus diesen Versuchen folgt, dass sowohl die Platinverbindung des Cholin als auch dessen Chlorhyydrat mit Salzsäure erhitzt werden können, ohne irgend welche Umwandlung dadurch zu erleiden.

Die behufs Darstellung von Ptomainen noch immer mit Vorliebe gebräuchlichen Verfahren von Otto Stas und Dragendorff sind, obwohl von unschätzbarer Bedeutung zum Auffinden der vegetabilischen Alkaloide in thierischen Geweben, für unseren Zweck ganz unbrauchbar. Die reinen Ptomaine gehen in die bei jenen Methoden zur Anwendung kommenden Lösungsmittel nur in ganz geringen Mengen hinein. Auch die jüngst von Hoffa behufs Versuches der Darstellung des Milzbrandalkaloides geschilderte, von E. Fischer für diese Zwecke ausgearbeitete Methode ist nicht zweckentsprechend. Sie besteht darin, dass die inficirten Nährlösungen mit Salzsäure oder Schwefelsäure angesäuert und dann im Vacuum, das ähnlich wie unten angegeben construirt worden, abgedampft wurde. Der Rückstand wurde alsdann mit absolutem Alkohol extrahirt, die alkoholische Lösung durch ein mit Alkohol benetztes Filter geklärt und sodann ebenfalls im Vacuum verflüchtigt. Nach Aufnahme in Wasser und Zusatz von Natronlauge werden die frei gewordenen Basen mit Aether ausgeschüttelt. Wie ich bereits gezeigt habe, gehen aber nur sehr wenig Ptomaine in Aether hinein, ausserdem zersetzen sich manche dieser Substanzen sofort, wenn sie mit Alkalien in Berührung

kommen. In Folge dessen ist diese Methode wohl kaum zu gebrauchen.

Nur durch successive Fällungen lassen sich hier Erfolge erzielen. Ist es dann gelungen, die Ptomaine in Form von Doppelsalzen aus ihren Lösungen niederzuschlagen, so erwachsen neue Schwierigkeiten dadurch, dass gewöhnlich sich nicht nur ein einziges Ptomain in dem Präcipitat vorfindet, sondern dass jener Niederschlag aus einer Anzahl von Doppelverbindungen verschiedener Ptomaine gebildet wird. Ich gebe deshalb hier den Weg an, welcher sich mir gewöhnlich am zweckmässigsten erwies, bemerke aber gleich im Voraus, dass Abweichungen von diesem schematischen Gange häufig genug nothwendig sind, insofern als bei der Scheidung der einzelnen Körper das eine oder das andere der Reactife mehr oder weniger nützlich sich erweist.

Die zu verarbeitenden Massen wurden stets fein zerhackt und dann mit schwach salzsäurehaltigem Wasser ausgekocht. Beim Kochen hat man sorgsam darauf zu achten, dass die schwach saure Reaction erhalten bleibt und dass diese Manipulation nur wenige Minuten andauert. Alsdann filtrirt man vom Unlöslichen ab und dampft das Filtrat anfänglich auf einem Gasofen, bei zunehmender Concentration aber auf dem Wasserbade zur Syrupdicke ein. Hat man es mit sehr übelriechenden Substanzen, wie es die alkoholischen und wässerigen Fäulnissextracte grösstentheils sind, zu thun, so kann die Anwendung des folgenden einfachen Apparates, den Herr Bocklisch construirte, sehr empfohlen werden (cf. Zeichnung). Das zu verdampfende Filtrat wird in einen Rundkolben gefüllt, welcher durch



einen doppelt durchbohrten Kautschukstopfen verschlossen ist, in den zwei gekrümmte Glasröhren eingelassen sind. Die Röhre b reicht bis nahe an den Boden, während die Röhre a in einer gewissen Entfernung von dem Flüssigkeitsniveau gehalten wird. Die Röhre a wird mit einer Wasserstrahlluftpumpe in Verbindung gebracht, welche die sich entwickelnden Dämpfe absaugt. Um das Zurückfliessen des Condenswassers, dass sich in den kälteren Theilen der Röhre bildet, zu verhindern, wird die Röhre am unteren Ende kreisförmig umgebogen. Durch die Röhre b, welche noch eine feine capillar ausgezogene Röhre trägt, lässt man einen Luftstrom eintreten, welcher die Flüssigkeit in fortwährender Wallung erhält und so die an der Oberfläche sich bildende Haut zerstört und zugleich verhütet, dass sich der Kolbenboden mit einer Kruste bedeckt, welche das Zerspringen des Kolbens veranlassen könnte. Je nach der Regulirung

des Luftzutrittes kann man ein grösseres oder geringeres Vacuum im Kolben erzeugen. Der eingedampfte dickflüssige Syrup wird mit 96proc. Alkohol aufgenommen, das Filtrat mit warmer, alkoholischer Bleiacetatlösung versetzt. Vom Bleiniederschlage wird abfiltrirt, zum Syrup eingedampft und dieser noch einmal mit 96proc. Alkohol erschöpft. Dieser Alkohol wird nun verjagt, mit Wasser aufgenommen, das Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt und die Flüssigkeit mit wenig Salzsäure zur Syrupconsistenz eingeengt. Dieser Syrup wird mit Alkohol erschöpft und mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung gefällt. Der Quecksilberchloridniederschlag wird mit Wasser ausgekocht, und es lassen sich dann schon durch die verschiedene Löslichkeit der Quecksilberdoppelverbindungen Trennungen einzelner Ptomaine erzielen. Glaubt man vermuthen zu dürfen, dass durch den Bleiniederschlag Ptomaine mit niedergerissen seien, so kann man denselben durch Schwefelwasserstoff entbleien und nach dem weiteren Untersuchungsgange mit verarbeiten. Ich habe nur bei der Operation mit Muscheln aus dem Bleiniederschlage noch geringe Mengen von Ptomainen extrahiren können.

Das Quecksilberfiltrat, von Alkohol und Quecksilber nach Aufnahme mit Wasser befreit, wird eingedampft, wobei die überschüssige Salzsäure durch Soda sorgsam abgestumpft wird, — das Ganze darf nur noch schwach sauer reagiren, — alsdann wird nochmals mit Alkohol wiederholt erschöpft, um die anorganischen Bestandtheile möglichst abzutrennen. Der alkoholische Rückstand wird in Wasser gelöst, die Salzsäure durch Soda gebunden und mit Salpetersäure angesäuert, alsdann mit Phosphormolybdänsäure versetzt. Die abfiltrirte Phosphormolybdänsäure-Doppelverbindung wird durch neu-

trales Bleiacetat zerlegt, welche Manipulation man durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbade beschleunigen kann. Nach Entfernen des Bleies durch Schwefelwasserstoff kann der eingedampfte Syrup nun mit Alkohol behandelt werden, wodurch auch schon manche Ptomaine als Chlorhydrate eliminirt werden, oder aber man bewerkstelligt alsdann durch Ueberführung in Doppelsalze eine Trennung dieser Substanzen. Auch in dem Phosphormolybdänsäurefiltrat kann nach Entziehung der Phosphormolybdänsäure durch neutrales Bleiacetat, nach Versetzen mit gewissen Reactifen bisweilen noch irgend ein Ptomain erhalten werden. Es scheint mir noch erwähnenswerth, dass man höchst selten die Chlorhydrate in reiner Form erhält, sondern dass es am zweckmässigsten erscheint, von der Eigenschaft dieser Substanzen, mit Goldchlorid, Platinchlorid und Pikrinsäure Doppelverbindungen einzugehen, Gebrauch zu machen, weil dann die grössere oder geringere Löslichkeit dieser Doppelsalze eine Reindarstellung der einzelnen Substanzen ermöglicht. Welches von diesen Reagentien am ehesten zum Ziele führt, lehrt die Erfahrung. Versäumt man nie, den Schmelzpunkt dieser Doppelverbindungen zu prüfen, so wird man sich leicht über den Grad der Reinheit überzeugen. Zu beachten ist noch, dass manche Goldsalze sich beim Erwärmen in wässeriger Lösung leicht zersetzen, ein Uebelstand, dem man durch Zusatz von Salzsäure leicht begegnen kann. Die salzsauren Salze dieser Substanzen erhält man aus den Doppelverbindungen dadurch, dass man aus den Quecksilber-, Platin- und Golddoppelverbindungen durch Schwefelwasserstoff die Metalle entfernt, während man aus den Pikraten durch Aufnahme mit Wasser, Ansäuern mit Salzsäure und wiederholtes Ausschütteln mit Aether die

Pikrinsäure wegschafft. Im Laufe der Abhandlung werde ich noch auf die Art und Weise, in welcher die einzelnen Doppelverbindungen der von mir dargestellten Substanzen am bequemsten erhältlich waren, zurückkommen.

Beträchtliche Schwierigkeiten bei der Reindarstellung der Ptomaine verursacht eine stickstoffhaltige, ungiftige amorphe eiweissartige Substanz, die in alle Lösungsmittel mit hineingeht und nur durch vorsichtiges Ausfällen mit neutralem alkoholischen Bleiacetat, im Ueberschuss davon ist sie löslich, entfernt werden kann. Ist dieser Eiweisskörper, der mit Platinchlorid eine amorphe Verbindung mit ca. 29 pCt. Platingehalt liefert und sehr stark reducirend wirkt, eliminirt, so krystallisiren dann die Chlorhydrate der Ptomaine resp. deren Doppelsalze ohne Weiteres.

C. Ptomaine der Fäulnissbakterien.

Das Studium jener basischen Producte, welche, ähnlich den Vorgängen in dem Naturhaushalt, durch langsame Verwesung ohne erhebliche Sauerstoffzufuhr entstehen, harrt noch der Erledigung. Diesbezügliche Versuche habe ich in der Weise unternommen, dass ich grössere Mengen 1) von inneren Organen von Menschen (Herz, Lungen, Leber, Milz, Nieren), 2) von Pferdefleisch, 3) von Seedorschen in grossen Mengen in hölzernen Tonnen übereinander geschichtet in einem allseitig abgeschlossenen geräumigen Behältniss oberhalb eines Pferdestalles während der Monate October, November, December und Januar sich selbst überliess.

Die Temperatur in dem Raume schwankte zwischen +5° und —9° C. Bei der Verarbeitung rochen die Massen allerdings faulig, doch waren dieselben nur wenig zerflossen. Die mittleren und unteren Schichten des Pferdefleisches zeigten noch ihren natürlichen rothen Farbenton.

Ueber die Untersuchung der Ptomaine aus den Seedorschen, wie überhaupt aus den Fischen, welche Herr Bocklisch auf meine Veranlassung hin in Erweiterung meiner früheren Untersuchungen fortsetzte, erstattet Herr Bocklisch weiter unten selbst Bericht.

I. Ptomaine aus menschlichen Leichentheilen

In ca. zwei Centnern von diesen Leichentheilen fanden sich im Quecksilberniederschlage sehr viel Cadaverin und Putrescin, die nach Eliminirung des Quecksilbers durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Alkohol, in welchem das salzsaure Cadaverin hineingeht, von einander getrennt wurden. Behufs absoluter Reindarstellung dieser beiden Körper muss man auf das differente Verhalten der Quecksilber- oder Golddoppelsalze dieser Basen recurriren, insofern als das Chloraurat des Putrescin ziemlich schwer löslich, das Golddoppelsalz des Cadaverin aber in Wasser sehr leicht löslich ist, während die Quecksilberdoppelsalze sich umgekehrt verhalten. Bei grösseren Mengen von Material kann auch das differente Verhalten der Siedepunkte der freien Basen mit Vortheil verwerthet werden. Das Putrescin wurde an seinen charakteristischen Eigenschaften erkannt. Dass die andere Base in der That Cadaverin war, ergab die Analyse des Chlorplatinates mit 38,27 pCt. Pt., die Theorie

fordert 38,48 pCt. Pt. Ausser den Quecksilbersalzen dieser beiden Ptomaine wurde noch eine leichter lösliche Quecksilberdoppelverbindung erhalten. Nach Ausscheiden des Quecksilbers durch Schwefelwasserstoff resultirte daraus ein leicht in Alkohol übergehendes Chlorhydrat, dessen Chlorplatinat in in Wasser äusserst leicht löslichen Blättchen krystallisirt. Nur durch Umkrystallisiren dieser Blättchen aus salzsäurehaltigem Alkohol gelang es, ein möglichst analysenreines Präparat zu erhalten, dessen Werthe hier folgen:

	Gefunden		Berechnet
	VII	VIII	für $(C_6H_{14}NO_2)_2PtCl_6$
Pt	29,39	—	29,34 pCt.
C	—	21,64	21,32 -
H	—	4,51	4,15 -

Die etwas erheblichere Abweichung der gefundenen Kohlenwasserstoffzahlen von der theoretischen Forderung erklärt sich aus der geringen Menge von Substanz, welche aus diesem Rohmaterial erhalten wurde, in Folge dessen die Reinigungsprocedur mit vielen Schwierigkeiten zu kämpfen hatte. Grössere Ausbeute an diesem Ptomain wurde aus faulem Pferdefleisch erzielt. Weiter unten komme ich auf dieses, übrigens giftige Ptomain noch einmal etwas ausführlicher zurück.

Nach Behandlung des Quecksilberfiltrats mit Schwefelwasserstoff schlug Phosphormolybdänsäure daraus ein Harz nieder, nach dessen Zerlegung durch Bleiacetat ein in farblosen Blättchen krystallisirendes Chlorhydrat resultirte. Mit Eisenchlorid und Ferricyankalium färbt sich dieses salzsaure Salz blau. Die freie Base reagirt stark alkalisch, riecht ammoniakalisch und zeichnet sich durch ihr starkes Re-

ductionsvermögen aus. Nur mit Pikrinsäure geht dieses Ptomain eine handliche Doppelverbindung ein. Mit Platinchlorid liefert es nach einiger Zeit einen äusserst leicht löslichen Platinsalmiak. Aus Goldchlorid wird sofort metallisches Gold niedergeschlagen, das Pikrat krystallisirt in breiten Prismen, die bei 195° C. schmelzen, und hat die Zusammensetzung $C_8H_{11}NO \cdot C_6H_2(NO_2)_3OH$.

Versuch	IX,	X	Theorie
C	45,27	—	45,08 pCt.
H	3,99	—	3,82 -
N	—	15,17	15,30 -

Die übrigens ungiftige Base $C_8H_{11}NO$ nenne ich Mydin (*μυδάω*, verfaulen). Beim Destilliren zersetzt sich dieses Ptomain.

Auffällig ist, dass kein heftig wirkendes Gift bei dieser Art der Fäulniss gebildet wird. Ich hoffte gerade durch diesen Versuch in den Besitz von recht viel Mydalein zu kommen, um dessen Zusammensetzung endgültig festzustellen. Es scheint doch der Eintritt eines gewissen Quantums von Luftsauerstoff nothwendig zu sein, um den Fäulnissbacterien die Bildung von kräftig wirkenden Toxinen zu ermöglichen.

II. Ptomaine aus vier Monate altem faulem Pferdefleische.

Ein Centner Pferdefleisch kam nach viermonatlichem Stehen zur Verarbeitung.

a) Quecksilberniederschlag.

In dem Quecksilberniederschlage fanden sich viel Cadaverin und Putrescin. Nach Zerlegen der Quecksilbersalze

durch Schwefelwasserstoff und wiederholtem Aufnehmen der eingedampften Filtrate mit absolutem Alkohol konnte das Putrescin zum grössten Theil eliminirt werden. Längeres Stehenlassen der alkoholischen Lösung bewirkte die Ausscheidung auch der letzten Reste des Putrescin. Dies alkoholische Liquidum wurde nun wieder mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung gefällt und der Niederschlag des Oefteren mit nicht zuviel Wasser ausgekocht. Das schwer lösliche Cadaverinquecksilberchlorid krystallisirte bald heraus und in dem Filtrate blieben leicht lösliche Quecksilberverbindungen zurück, welchen mittelst Schwefelwasserstoffes das Quecksilber entzogen wurde. Dieser Rückstand, zum Syrup eingedampft, erwies sich als ein Gemenge von zwei verschiedenen Substanzen, deren vollständige Trennung in folgender Weise gelang: Durch Versetzen mit Goldchlorid fällt ein in Blättchen krystallisirendes, in Wasser schwer lösliches Golddoppelsalz heraus, das in reinem Zustande bei 176° C. schmilzt und nach der Formel $C_7H_{17}NO_2.HCl.AuCl_3$ zusammengesetzt ist.

	Gefunden			Berechnet
	XI	XII	XIII	für $C_7H_{17}NO_2.HCl.AuCl_3$
Au	40,78	—	—	40,45 pCt.
C	—	17,31	—	17,25 -
H	—	3,72	—	3,70 -
N	—	—	2,85	2,89 -

Dieses Golddoppelsalz ist dimorph; es schiesst beim Umkrystallisiren bisweilen in Nadeln an, die sich aber wieder in Blättchen zurückverwandeln können. Das Chlorhydrat krystallisirt in feinen Nadeln, die in absolutem Alkohol unlöslich sind. Ausser mit Goldchlorid verbindet sich dieser Körper noch mit Phosphormolybdänsäure als gelbes, mit

Phosphorwolframsäure als weisses Präcipitat, mit Kalium-Quecksilberjodid, mit Kalium-Cadmiumjodid, mit jodhaltiger Jodwasserstoffsäure, mit Jodjodkalium giebt dieses Chlorhydrat eine anfangs ölige, bald aber zu Nadeln erstarrende Fällung, während es mit Kalium-Bismuthjodid nur als ziegelrothes, amorphes Pulver niederfällt. Mit Platinchlorid und Pikrinsäure verbindet sich das Chlorhydrat nicht. Bei der Behandlung dieses Chlorhydrates mit frisch gefälltem Silberoxyd wurde ein beträchtlicher Theil des letzteren in Lösung gehalten, und konnte daraus durch vorsichtiges Agiren mit Schwefelwasserstoffwasser entfernt werden, während mit einer ammoniakalischen Silberlösung keine Fällung entsteht. Das Filtrat reagirt schwach sauer. Aus demselben fielen beim Kochen mit Kupferacetat amorphe Flocken nieder. Die unter dem Exsiccator zu Blättchen erstarrende Masse, welche an der Luft bald zerfliesst und säuerlich schmeckt, geht weder mit Silberoxyd noch mit Kupferoxydhydrat eine Verbindung ein. Die freie Substanz lässt bei der trockenen Destillation ein stark sauer reagirendes, brenzlich riechendes Destillat übergehen, dass nunmehr weder mit Platinchlorid noch mit Goldchlorid eine Verbindung eingeht. Auch Kupferacetat reagirt nicht mehr damit. Phosphormolybdänsäure hingegen paart sich damit zu einer amorphen Masse. Eisenchlorid und Ferricyankalium werden sofort durch das Destillat zu Berlinerblau reducirt, während die ursprüngliche Substanz diese Fähigkeit nicht besitzt.

Wir haben es hier also mit einem eigenartigen Körper zu thun, der, da er keine Base ist, eigentlich nicht zu den Ptomainen, insofern man darunter ja nur basische Producte versteht, zu rechnen ist. Die saure Reaction dieses Körpers $C_7H_{17}NO_2$ gegen Lakmuspapier beweist, dass er schwach

saure Eigenschaften besitzt, doch geht er mit Basen keine Verbindung zu Salzen ein; ein Tropfen Soda hebt die saure Reaction von grösseren Quantitäten dieser Substanz sofort auf. Anfänglich hielt ich die saure Reaction für eine fremde Beimengung, Präparate von verschiedener sorgfältiger Darstellung ergaben aber immer dasselbe Resultat. Die von Hofmeister für die Amidosäuren als charakteristisch angegebene Rothfärbung mit Eisenchlorid zeigt diese Substanz nicht, auch giebt sie damit keine Fällung.

Der Körper $C_4H_{17}NO_2$ ist giftig und weicht demnach auch von dem physiologischen Verhalten der Amidosäuren, woran man zunächst denken muss, ab, welche, soweit sie untersucht sind, selbst in grösseren Gaben als ungiftig befunden wurden. Die geringe Menge von Material gestattete mir auch hier wieder nicht, ausgiebige physiologische Versuche anzustellen. Ich kann mich bei den physiologischen Prüfungen nur darauf beschränken, eine eventuelle Giftwirkung der von mir gefundenen Substanzen zu ermitteln, und muss es glücklicher Situirten überlassen, durch Verarbeitung grösserer Mengen von Rohmaterial nach meinen Methoden das zu genauerem Studium der Giftwirkung erforderliche Quantum von wirksamer Substanz sich zu verschaffen und damit die Lücken in dem physiologischen Verhalten derselben auszufüllen.

Bei Fröschen ruft dieses Gift eine curareähnliche Wirkung hervor. Wenige Minuten nach der Injection verfallen die Thiere in einen lähmungsartigen Zustand, sie reagiren zwar auf Reflexe, vermögen aber ihre Glieder nicht aus der einmal angenommenen Stellung fortzubewegen; auf den Rücken gelegt, verharren sie ruhig in dieser Situation. Zeitweise erschüttern heftige fibrilläre Zuckungen die Ge-

sammtmusculatur. Die Pupillen sind erweitert, die Herzaction wird allmälig schwächer, das Thier stirbt aber erst nach mehreren Stunden, wobei das Herz in Diastole stillsteht.

Um die Beeinflussung des Herzens durch dieses Gift etwas genauer zu verfolgen, legte ich bei einem kräftigen Exemplar von Rana esculenta das Herz frei und konnte so das Spiel und die Abnahme der Herzcontractionen genau registriren.

Zeit:	Herzcontractionen in der Minute:
1 U. 18 M.	40 kräftige Zusammenziehungen.
1 - 24 -	40.
1 - 27 -	40. Injection von 0,01 Grm. $C_7H_{17}NO_2 . ClH$ in den Oberschenkel.
1 - 31 -	30. Herzaction wird unregelmässig; zwischen 2—3 Contractionen kurze Pause.
1 - 35 -	30. Herzcontractionen schwächer.
1 - 45 -	Diastole verlängert.
1 - 55 -	20.
2 - — -	10. Herz verharrt vorzugsweise in diastolischem Stillstand.
2 - 10 -	Injection von 0,001 Grm. Atropin; ohne Erfolg.
3 - — -	5.
4 - — -	Tod. Herz steht diastolisch still.

Injicirt man Meerschweinchen Gaben von 0,05 bis 0,3 Grm. des salzsauren Salzes, so werden die Thiere kurze Zeit darauf von einem leichten Schauer befallen, die Athemfrequenz wird allmälig schneller, die Unterlippe benetzt sich leicht, die Pupillen, anfänglich verengt, erweitern sich bald ad maximum und verhalten sich nunmehr gegen Lichteinfall gänzlich reactionslos. Die Körpertemperatur bleibt anfänglich normal; bald aber treten die kurz dauernden Schüttelfröste in rascher Folge auf; die Thiere kauern auf dem Boden, die Schnauze fest gegen die Unterlage gedrückt, ähnlich wie es bei dem Gifte der Miesmuschel beobachtet wurde. In immer kürzeren Intervallen

wiederholen sich die klonischen Krampfattacken, oft in solcher Heftigkeit, dass die Thiere unwillkürlich nach vorwärts getrieben werden. Jetzt wird auch die Speichel- und Thränensecretion abundanter, ohne aber je jene Excessivität zu erreichen, wie wir sie bei den muscarinähnlichen Ptomainen beobachten. Die allgemeine Körpertemperatur sinkt unter Abnahme der Athemfrequenz. Die Ohren, vorher stark injicirt, erblassen und fühlen sich kalt an. Die fest auf dem Boden unter Anziehung der Extremitäten hockenden Thiere verharren in absoluter Bewegungslosigkeit. Entfernt man die fest an den Leib angezogenen Extremitäten, so bleiben dieselben in der ihnen angewiesenen Stellung, nur der Kopf fällt im Lufthunger zeitweise nach hinten und oben. Die Herzaction wird unregelmässig, weniger frequent als vorher. Diese Scenen spielen sich sehr langsam, innerhalb mehrerer Stunden ab, selbst nach Injicirung von relativ grossen Gaben. Durch Schlagen auf die Unterlage, sowie durch jeden anderen Reiz werden übrigens Krampfanfälle hervorgerufen, die oft so heftig sind, dass die Schnauze hörbar auf den Boden aufschlägt; dabei findet öfter Abgang von Urin und Fäces statt. Kurz vor dem Hinscheiden der Thiere erlischt die Stärke der klonischen Krämpfe, die Thiere machen öfter Würgbewegungen und fördern dabei grössere Mengen von Speichel heraus. Die Extremitäten gleiten dann aus, die Thiere sinken völlig gelähmt auf die Seite, nur zeitweise erfolgen noch tiefe Athemzüge, und in diesem Zustande völliger Kraftlosigkeit sterben die Thiere. Bei der Section findet sich das Herz im diastolischen Stillstande, die Därme blass, fest contrahirt, Blase leer und zusammengezogen.

Aus den von dem Golddoppelsalz abfiltrirten Laugen

wird nach Entfernung des Goldes durch Schwefelwasserstoff die oben bei den Ptomainen der Leichen kurz erwähnte Base $C_6H_{13}NO_2$ erhalten. Ihr Chlorhydrat stellt einen farblosen, zerfliesslichen Syrup dar, der mit Goldchlorid zu gar keinem, mit Platinchlorid zu einem in Wasser sehr leicht löslichen Doppelsalz zusammentritt. Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus salzsäurehaltigem absoluten Alkohol lässt sich dieser Platinsalmiak vollständig reinigen. Er schmilzt bei 193° C. unter Zersetzung und setzt sich zusammen nach der Formel $(C_6H_{13}NO_2.ClH)_2.PtCl_4$.

	Versuch				Theorie
	XIV	XV	XVI	XVII	
Pt	29,47	29,56	—	—	29,34 pCt.
C	—	—	21,36	—	21,32 -
H	—	—	4,29	—	4,15 -
N	—	—	—	4,17	4,15 -

Nur noch mit Phosphormolybdänsäure vereinigt sich dieses Chlorhydrat in Gestalt von Würfeln, mit Ferricyankalium und Eisenchlorid setzt es nach einiger Zeit Berlinerblau ab. Entchlort man mit feuchtem Silberoxyd, so bleibt ein stark alkalisch reagirender Syrup zurück, der im Vacuum bald zu Blättchen erstarrt, die in Alkohol, Aether etc. unlöslich sind. Bei der Destillation zersetzt sich die freie Base. Dieses Ptomain ist ein, wenn auch nicht sehr kräftiges Gift; in Folge dessen nenne ich es vorläufig Mydatoxin (*μυδάω*, verfaulen). Seine Wirkung ist die gleiche wie die des Körpers $C_7H_{17}NO_2$, mit dem vereint es im Fleische aufgefunden wurde. Nur entwickeln sich die einzelnen Vergiftungssymptome noch viel langsamer als bei jenem Körper, so dass der Tod der Versuchsthiere (Meerschweinchen) oft erst nach 12 Stunden eintrat. Weisse

Mäuse hingegen sind gegen diese beiden Gifte sehr empfindlich. Kurze Zeit nach der Injection selbst kleiner Dosen wurden diese Thiere von paroxysmenweise auftretenden Krämpfen befallen, die Augäpfel wölbten sich hervor; Thränenträufeln, Diarrhoe, Dyspnoe stellte sich ein, und innerhalb kurzer Zeit verendeten diese Thiere.

b) Quecksilberchloridfiltrat.

Mittelst Phosphormolybdänsäure wurde in dem entquecksilberten Filtrate ein Niederschlag hervorgerufen, der durch essigsaures Blei zerlegt und mit wenig Salzsäure nach der Entbleiung eingedampft wurde. Durch pikrinsaures Natrium wurde alsdann daraus ein harziges Pikrat niedergeschlagen, das mit viel Wasser ausgekocht in Gestalt von verfilzten, in Wasser sehr schwer löslichen Nadeln erstarrte. Durch wiederholtes Lösen derselben in kochendem absoluten Alkohol wurde schliesslich ein analysenreines Pikrat vom Schmelzpunkt 192° C. hergestellt. Die Analyse dieses Pikrates lehrte, dass dasselbe nach der Formel $C_2H_7N_3 . C_6H_2(NO_2)_3OH$ zusammengesetzt war.

	Versuch XVIII	XIX	Theorie
C	31,82	—	31,78 pCt.
H	3,93	—	3,31 -
N	—	27,53	27,81 -

Dieses Pikrat wurde in Wasser gelöst, mit Salzsäure versetzt, und diese Lösung sehr oft mit Aether bis zur gänzlichen Entfernung der Pikrinsäure ausgeschüttelt. Das farblose Filtrat, zum dünnen Syrup eingedampft, krystallisirte im Vacuum zu derben Prismen, die in Alkohol unlöslich sind, mit Platinchlorid sehr leicht lösliche Nadeln liefern.

Behufs analysenreiner Darstellung des Golddoppelsalzes war wiederholtes Umkrystallisiren desselben aus salzsäurehaltigem Wasser nothwendig, da in reinem Wasser beim Erhitzen Zersetzung des Chloraurates erfolgt. Die Analyse ergab folgende Zahlen:

	Gefunden			Berechnet
	XX	XXI	XXII	für $C_2H_7N_3.HCl.AuCl_3$
Au	47,84	—	—	47,70 pCt.
C	—	5,81	—	5,81 -
H	—	2,13	—	1,94 -
N	—	—	10,09	10,16 -

Dieses Chloraurat schmilzt bei 198° C. Das Chlorhydrat verbindet sich ausserdem noch mit Phosphormolybdänsäure zu einem gelben krystallinischen Niederschlage, mit Kalium-Wismuthjodid zu einem ziegelrothen Pulver, mit Jodjodkalium und jodhaltiger Jodwasserstoffsäure zu öligen Tropfen. Alkoholisches Quecksilberchlorid fällt das Chlorhydrat aus seiner concentrirten Lösung, während wässerige Quecksilberchloridlösung darin keine Fällung hervorruft.

Die durch feuchtes Silberoxyd aus dem salzsauren Salze in Freiheit gesetzte Base bildet eine farblose, leicht zerfliessliche Masse von stark alkalischer Reaction.

Die aus der Analyse des Pikrates und des Chloraurates für die freie Base sich ergebende Formel $C_2H_7N_3$ wies darauf hin, dass dieser Körper Methyl-Guanidin (Methyluramin) ist. Ich stellte mir zum Vergleich durch Kochen von Kreatin mit Quecksilberoxyd und verdünnter Schwefelsäure das Methyluramin dar und fand das künstliche Präparat in allen seinen Eigenschaften mit dem von mir aus faulem Fleische erhaltenem Ptomain völlig übereinstimmend. Der Schmelzpunkt der Pikrate bei beiden Sub-

stanzen — die Identität des künstlichen Methylguanidin wurde durch eine Stickstoffbestimmung seines Pikrates erkannt — sowie der Chloraurate beider Substanzen ergab vollständige Uebereinstimmung.

Das Methylguanidin ist giftig. Diese Eigenschaft constatirten zuerst Gergens und Baumann; zwar studirten diese Autoren die Wirkung des Methylguanidin nur an Fröschen, bei denen damit aber dieselben Resultate erzielt wurden, wie bei der Application des Guanidin. Ich reproducire deshalb hier die diesbezüglichen Angaben von Gergens und Baumann:

„Wenn man einem Frosch einen Centigramm schwefelsaures Salz in wässeriger Lösung in den Lymphsack des Rückens injicirt, so stellen sich nach einer wenige Minuten dauernden Zeitperiode von Unruhe des Thieres auffallende Erscheinungen am Muskelapparat ein. Dieselben lassen sich als zwei verschiedene Arten von krampfhaften Bewegungen erkennen. Zuerst treten, an den Rückenmuskeln beginnend, fibrilläre Zuckungen auf, die sich bald über den ganzen Körper des Thieres verbreiten, so dass die Oberfläche eines solchen Frosches in einer fortwährenden wellenförmigen Bewegung zu sein scheint. Etwas später beginnen krampfhafte Streckbewegungen der Extremitäten, anfangs in grösseren Zeitintervallen, später häufiger werdend und nach mehreren Stunden oft in tetanische Streckung übergehend. Auch machen sich häufig als erste Erscheinung später verschwindende Bewegungen des Kopfes nach unten mit Oeffnen des Maules bemerkbar, die als Brechbewegungen imponiren. Die vorerwähnten Streckungen der Beine sind vor Eintritt des Tetanus reflectorisch leicht hervorzurufen durch Kneipen einer Pfote und auch durch Berührung des Rückens oder Bauches. Während aller dieser Erscheinungen tritt eine starke Schleimabsonderung auf der Haut des Thieres ein.

Die freiwillige Fortbewegung ist bei kleinen Dosen (—0,005 Grm.), die nicht zum Tetanus führen, gar nicht, bei grösseren in den ersten Stunden der Vergiftung nicht behindert.

Ebenso dauert trotz der Betheiligung der Athmungsmusculatur an den fibrillären Zuckungen die Respiration, wenn auch unregelmässig, fort.

Die Herzaction ist durchaus unbeeinflusst, das Herz arbeitet kräftig ohne fibrilläre Zuckungen seiner Musculatur bei starker Füllung der Aorten. Bei kleinen Dosen geht der Zustand allmälig in Ruhe über, bei grösseren Dosen (0,01—0,05 Grm.), die eine 3—4tägige Muskelunruhe resp. Tetanus zur Folge haben, liegt zwischen diesem Stadium und dem Stadium der Erholung eine mehrtägige, wohl durch Uebermüdung der nunmehr saure Reaction zeigenden Muskeln bedingte Lähmung. Hat man eine tödtliche Dosis injicirt, so erfolgt anstatt der Lähmungsperiode der Tod, und man findet das Herz im diastolischen Stillstand. Auf einen curarisirten Frosch hat das Guanidin gar keine Wirkung. Durch Curarisiren kann man die fibrillären Zuckungen und Krampfbewegungen in jedem Stadium der Vergiftung rasch zum gänzlichen Verschwinden bringen. Eine directe Wirkung des Giftes auf die Muskeln ist also selbst für die fibrillären Zuckungen als Ursache ausgeschlossen.

Durchschneidet man das Rückenmark, so werden durch die Vergiftung dieselben Erscheinungen hervorgerufen, wie beim unverletzten Frosch. Zerstört man das Rückenmark mittelst einer Sonde vollständig, so kommt es zu den fibrillären Zuckungen ganz in derselben Weise und am ganzen Körper, wie beim unverletzten Thier; die andere Form der Krämpfe fehlt jedoch. Durchschneidet man den Plexus ischiadicus, so werden nichtsdestoweniger in der gelähmten Extremität die fibrillären Zuckungen ausgelöst. Schneidet man endlich einem vergifteten Frosch ein Bein ganz ab, so zeigt dasselbe noch Stunden lang die fibrillären Bewegungen mit einer Lebhaftigkeit, die denen am mit dem Körper noch in Verbindung stehenden Bein kaum nachsteht. Nur im Moment der Durchschneidung des Nerven während der hierdurch erfolgenden Zuckung der ganzen Extremität tritt Ruhe ein, die sich manchmal auf einige Secunden ausdehnt.

Legt man einen ausgeschnittenen Froschmuskel oder eine abgeschnittene Extremität eines nicht vergifteten Frosches in einprocentige Kochsalzlösung, die mit einigen Tropfen einer Guanidinlösung versetzt ist, so erfolgen binnen kurzer Zeit die charakteristischen fibrillären Zuckungen und haben wir dieselben bis zu 20 Stunden lang andauern sehen. In mit Guanidin versetztem Wasser gelingt der Versnch natürlich auch, aber auf kürzere Zeit. Durch elektrischen oder mechanischen Reiz kann man vom Nerven aus bei dem vergifteten Thier, durch ersteren selbst noch im Stadium der Uebermüdung, auch direct Zuckung resp. Tetanus erzeugen, für deren Dauer dann die fibrillären Zuckungen an dem entsprechenden Muskelgebiet sistiren.

Aus Allem diesem geht hervor, dass die fibrillären Zuckungen nicht durch eine Einwirkung vom Centralnervenapparat aus erfolgen, aber auch, wie die Versuche an curarisirten Fröschen zeigen (wie ausserdem das Fortbestehen normaler Herzaction gegen die Eigenschaft des Guanidin als reines Muskelgift spricht), nicht durch den directen Einfluss des Giftes auf den Muskel selbst ausgelöst werden. Es muss also im Verlaufe der Nerven auf dieselben der die Zuckungen auslösende Reiz ausgeübt werden. An welcher Stelle dies geschieht, ist wohl kaum absolut sicher festzustellen. Jedenfalls aber spricht die Art der Bewegungen, die unabhängig von einander nur einzelne Bündel ein und desselben Muskels zugleich betreffen, für eine Einwirkung auf die intramusculären Verästelungen, wenn nicht auf die Endapparate selbst, ein Verhalten, das unseres Wissens ohne jede Analogie dasteht. Die zweite Art der Bewegungserscheinungen, die Krämpfe der Extremitäten, werden vom Rückenmark aus ausgelöst: dieselben erfolgen in gleicher Weise wie beim unverletzten auch beim geköpften Frosch, fehlen aber beim rückenmarkslosen.

Das Athmungscentrum wird offenbar in seiner Function nicht beeinträchtigt, denn die coordinirten Athembewegungen sind beim vergifteten Frosch vorhanden, wenn auch in ihrer Regelmässigkeit durch die fibrillären Zuckungen in den einzelnen Muskeln des Apparates gestört.

Ehe die Streckkrämpfe einen sehr hohen Grad erreicht haben, gelingt es bei einem Frosch, dem das Grosshirn abgetrennt ist, noch das reflectorische Quaken durch Streichen des Rückens zu erzielen. Beim geköpften Frosch gelingt es, auch selbst bei stark entwickelten Vergiftungserscheinungen, noch die Umklammerung des die Bauchhaut streichenden Fingers zu erzielen: die normalen Reflexe sind also nicht gestört oder wenigstens nicht aufgehoben.

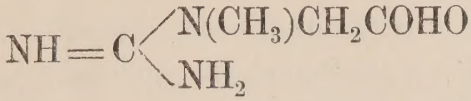
Die Minimaldosis, durch welche beim Frosch noch deutliche Vergiftungserscheinungen, bestehend in fibrillären Zuckungen der Rückenmusculatur, hervorgebracht werden, ist ein Milligramm. Um einen Frosch zu tödten, bedarf es einer Injection von 0,05 Grm. Der Tod erfolgt alsdann erst nach einer bis zu 3 Tagen dauernden hochgradigen Erscheinung der beschriebenen Muskelsymptome an Stelle der bei kleineren Dosen eintretenden oben erwähnten Lähmung oder besser Uebermüdung.“

An Säugethieren haben Gergens und Baumann mit Methylguanidin nicht experimentirt. Vom Guanidin konnten

diese Forscher dagegen feststellen, dass bei Säugethieren das Bild der Guanidinvergiftung ein etwas anderes als bei Fröschen ist. Es treten hier die allgemeinen Krampferscheinungen gegenüber den fibrillären Zuckungen mehr in den Vordergrund. Ich selbst habe ca. 0,2 Grm. Methylguanidin, aus faulem Fleische dargestellt, einem Meerschweinchen subcutan injicirt, und beobachtete dabei Folgendes:

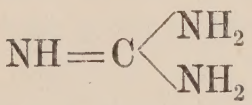
Unmittelbar nach der Injection tritt ausser einer frequenten Athmung kein besonderer Effect auf. Wenige Minuten nach der Einspritzung ändert sich die Scene. Es erfolgt reichlicher Stuhl- und Urinabgang, die Pupillen erweitern sich rasch ad maximum und bleiben reactionslos. das Thier bewegt sich nicht mehr von der Stelle; zieht man die Hinterbeine ab und kneipt dieselben, so werden sie einfach angezogen, ohne dass das Thier seinen Standort verändert. Bald aber wird das Thier unruhig, versucht mit den Vorderbeinen sich vom Platz zu bewegen, der Hintertheil versagt aber seinen Dienst, ohne dass jedoch eine ausgesprochene Lähmung der Extremitäten besteht. Die Athmung wird tiefer und mühevoller, der Kopf bald nach rechts, bald nach links geworfen, die hinteren und die vorderen Extremitäten werden allmälig gelähmt; es tritt Dyspnoe ein; das Thier fällt auf die Seite und verendet unter kurz dauernden allgemeinen klonischen Krämpfen. Leichte fibrilläre Zuckungen an der Rumpfmusculatur wurden nur anfänglich beobachtet. Diese Erscheinungen spielten sich innerhalb 20 Minuten ab. Die Section dieses Thieres ergab: das Herz im diastolischen Stillstand, die Därme mit Flüssigkeit gefüllt, die Blase contrahirt, die Nierenrinde hyperämisch, die Papillen der Nieren hingegen auffallend blass.

Als Quelle des Methylguanidin ist natürlich das Kreatin zu betrachten, und es müssen hier Spaltpilze oxydirend wirken, denn nur bei der Oxydation geht das Kreatin in Methylguanidin über. Das Kreatin ist, obwohl es nach den Untersuchungen von Strecker und Erlenmeyer sowie von Baumann als ein substituirtes Guanidin



betrachtet werden muss, ungiftig (Bogosslowsky[1]), während sein Abkömmling, das Methylguanidin

sowie das Guanidin



ziemlich heftige Gifte sind (Gergens und Baumann).

Bereits früher fand ich, dass die Action der Bakterien aus dem relativ wenig giftigen Cholin ganz ausserordentlich heftige Gilfte, wie das Muscarin und das Neurin, bereiten kann; hier sehen wir nun, dass der Chemismus der Bakterien selbst aus für den Organismus ganz unschuldigen Bestandtheilen desselben Gifte produciren kann. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass das Kreatin sehr leicht in Kreatinin übergeht, eine Substanz, die im Gegensatz zum Kreatin ein ziemlich energisch wirkendes Gift ist, doch sind die Versuche hierüber noch nicht zum Abschluss gekommen.

Voit konnte zwar bei einem Hunde, dem er 8 Grm. Kreatinin mit 6 Grm. Kreatin vom Magen aus einführte, keine besonderen Veränderungen im Allgemeinbefinden desselben constatiren. Dagegen hat Meissner nach Einführung von 0,5 Grm. Kreatinin in die Vene eines

1) l. c. S. 395.

Kaninchens Abgeschlagenheit des Thieres beobachtet; das Thier konnte sich nicht mehr auf den Beinen erhalten, es lag dann flach am Tische mit zurückgeworfenem Kopfe, von Zeit zu Zeit traten Krämpfe der Extremitäten auf. Die Thiere erholten sich nach 40 Minuten bis zu 1 Stunde, schwächere Thiere erlagen unter urämischen Erscheinungen nach 16—18 Stunden. Goltz hält auf Grund eigener Beobachtung die Versuche von Meissner, der bei seinen Thieren die Ureteren behufs Retention des Giftes im Blute unterband, für unrichtig, da dadurch der natürliche Ausscheidungsweg versperrt war. Nach Perls bewirkt das Kreatinin, hypodermatisch applicirt, Coma, Convulsionen und Tod unter soporösen Erscheinuugen, gleichgültig, ob die Versuchsthiere nephrotomirt waren oder nicht. Bogosslowsky konnte ausser dieser Einwirkung des Kreatinin auf das Nervensystem bei der subcutanen Application noch eine vorübergehende Steigerung der Pulsfrequenz beobachten, doch gingen die Versuchsthiere (Kaninchen) selbst nach hypodermatischer Injection von 0,4 Grm. nicht zu Grunde. Bei subcutanen Einspritzungen von 0,01—0,03 Grm. Kreatinin an sich selbst bemerkte Bogosslowsky keine Einwirkung; dagegen wirkten subcutane Dosen 0,09—0,18 Grm. erregend auf das Herz und liessen die Körpertemperatur um ein Geringes ansteigen. Gaben von 1,0—1,4 Grm. Kreatinin, per os einverleibt, regten nur die Darmperistaltik etwas lebhafter an, sollen nach Bogosslawsky auch erregend auf den Puls eingewirkt haben, obwohl aus seinen Protokollen diese Auffassung nicht hervorgeht. Ich selbst habe einem Meerschweinchen von 435 Grm. Körpergewicht 0,2 Grm. reines salzsaures Kreatinin subcutan einverleibt und nicht den geringsten Effect darnach beobachtet.

Welche Bakterien es nun sind, die das Kreatin in dem angegebenen Sinne verändern, werden spätere Untersuchungen aufklären. Das Kreatin als solches scheint überhaupt der Energie der Bakterien wenig Widerstand zu leisten, wenigstens konnte ich bereits früher einmal melden, dass der Friedländer'sche Pneumoniecoccus, eine chemisch wenig thatkräftige Bakterie, aus dem Kreatin langsam aber stetig Essigsäure abspaltet.

Dass nun dem Guanidin resp. seinen Derivaten unter den Spaltungsproducten der in die menschlichen und thierischen Organe eindringenden Bakterien eine gewisse Rolle

zufällt, scheint mir sehr wahrscheinlich, da wir nun wissen, dass Bakterien auch oxydirend wirken können. Bei der Oxydation des Eiweisses bildet sich aber auch, wie Lossen gefunden, Guanidin, allerdings in nur sehr geringer Menge.

Selbstverständlich habe ich es nicht unterlassen, frisches Pferdefleisch und Rindfleisch nach der oben angegebenen Methode zu behandeln, um ganz sicher zu gehen, dass keine der hier als Bakterienproducte beschriebenen Substanzen präformirt sich vorfindet. Es wurden von jeder Fleischsorte 5—10 Kilo verarbeitet, um auch die event. Gegenwart von ganz geringen Mengen jener Substanzen darzuthun. In den Blei- und Quecksilberniederschlägen fanden sich neben Eiweisssubstanzen nur Xanthinkörper; in dem Quecksilberfiltrat wurde nach Beseitigung des Quecksilbers durch Phosphormolybdänsäure neben geringen Mengen von Xanthinderivaten nur noch Kreatinin, aus dem Kreatin durch Einfluss der Säure gebildet, niedergeschlagen. Dasselbe wurde ausser durch seine charakteristischen Eigenschaften und Reactionen (Weyl'sche Reaction etc.) noch dadurch recognoscirt, dass es in sein in Blättchen krystallisirendes Golddoppelsalz übergeführt und dasselbe dann analysirt wurde.

	Gefunden			Berechnet
	Pferdefleisch		Rindfleisch	für
	XXIII	XXIV	XXV	$C_4H_7N_3O.HCl.AuCl_3$
Au	43,89	44,04	—	43,48 pCt.
N	—	—	9,22	9,20 -

Der Schmelzpunkt des Kreatiningolddoppelsalzes liegt bei 168° C. Das Kreatinin verbindet sich auch mit Pikrinsäure zu einem sehr schwer löslichen Pikrat, das bei ca. 240° C.

schmilzt und das der Analyse gemäss nach der Formel $C_4H_7N_3O.C_6H_2(NO_2)_3OH$ zusammengesetzt ist.

Versuch	XXVI	XXVII	Theorie
C	34,96	—	35,08 pCt.
H	3,20	—	2,92 -
N	—	24,40	24,56 -

Bemerkenswerth erscheint es mir noch, dass ich bisher keiner der vielen von Gautier als Leucomaine beschriebenen Substanzen bei diesen Untersuchungen frischen Fleisches begegnet bin.

III. Ueber Ptomaine aus gefaulten Fischen.

Von

Oscar Bocklisch.

Faules Fischfleisch besitzt in der Regel stark toxische Eigenschaften, welche schon des Oefteren zu Vergiftungen im ausgedehnten Masse Veranlassung gaben. Dasselbe war wiederholt Gegenstand der Untersuchung, ohne jedoch erschöpfend behandelt worden zu sein. Auf Anregung des Herrn Prof. Brieger habe ich die von ihm begonnenen Untersuchungen über die Ptomaine aus gefaulten Fischen fortgesetzt. Zur Untersuchung kamen verschiedene Fischgattungen des Süss- und Meerwassers, und zwar wurde bei den meisten Fäulnissversuchen, soweit es möglich war, die gleichen äusseren Bedingungen innegehalten, um einen annähernden Vergleich ihrer Producte zu ermöglichen. Einen kleinen Theil meiner Untersuchungen habe ich bereits in den Berichten der deutschen chemischen Gesellschaft [1]) veröffentlicht.

---

1) Chem. Berichte XVIII, 86. XVIII, 1922.

1. Ptomaine aus Barsch.

15 Kilo frischer Barsche wurden zerkleinert und bei Zimmertemperatur während des Hochsommers 6 Tage der Fäulniss überlassen. Die Verarbeitung geschah in gleicher Weise wie Prof. Brieger oben angiebt.

Quecksilberchloridniederschlag.

Das Filtrat des zerlegten Quecksilberchloridniederschlages wurde zum Syrup eingedampft und derselbe mit absolutem Alkohol aufgenommen. Die alkoholische Lösung gab mit Platinchlorid einen ziemlich reichlichen voluminösen Niederschlag, der getrocknet mit heissem Wasser ausgezogen wurde. Beim Erkalten der Lösung fiel ein in schönen Nadeln krystallisirendes Platindoppelsalz aus; dasselbe ist in kaltem Wasser sehr wenig, in heissem Wasser schwer löslich. Die wiederholt umkrystallisirte Platindoppelverbindung gab bei der Analyse folgende Zahlen:

	XXVIII	XXIX	XXX	XXXI	XXXII	
Pt	37,88	37,73	37,66	—	—	pCt.
C	—	—	—	12,10	—	-
H	—	—	—	3,89	—	-
N	—	—	—	—	5,48	-

Der Rest des Platinsalzes, welches mir noch von der Analyse verblieb, wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das salzsaure Salz der Base daraus dargestellt. Dasselbe bildete lange farblose Nadeln, welche an der Luft nicht zerflossen. Es ist in Wasser leicht löslich, unlöslich dagegen in absolutem Alkohol. Versetzt man die wässerige, nicht allzuconcentrirte Lösung mit Platinchlorid, so fallen nach einiger Zeit wieder schöne lange orangerothe Nadeln

aus. Mit Goldchlorid giebt das salzsaure Salz ein sehr leicht lösliches Doppelsalz. Phosphorwolframsäure und Phosphorantimonsäure geben weisse Niederschläge, die im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich sind. Phosphormolybdänsäure erzeugt ein gelbes Präcipitat. Charakteristisch ist das Pikrat der Base, welches in gelben Blättchen ausfällt und in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich ist. Die Base zeigte muscarinähnliche Wirkung. Dieses Ptomain erwies sich beim späteren Vergleich mit dem Cadaverin $C_5H_{14}N_2$ als mit demselben identisch; die giftige Wirkung, welche es bei Thieren hervorrief, dürfte einer Beimengung zuzuschreiben sein, worauf auch die analytischen Daten hinweisen.

In der Mutterlauge des Cadaverin fand sich noch ein Gemenge von verschiedenen Platinsalzen, die sich trotz aller Sorgfalt durch Umkrystallisiren nicht von einander trennen liessen. Deshalb wurde die Lösung mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das eingedampfte Filtrat mit Goldchlorid versetzt. Der Niederschlag wurde mehrmals umkrystallisirt und erwies sich derselbe bei der Analyse als die Golddoppelverbindung des Neuridin:

	Gefunden		Berechnet
	XXXIII	XXXIV	für $C_5H_{14}N_2.2HCl.2AuCl_3$
Au	50,23	—	50,38 pCt.
C	—	7,63	7,67 -
H	—	2,08	2,04 -

Das Goldsalz des Neuridin ist im kalten Wasser ziemlich schwer löslich und krystallisirt beim Erkalten der heissen gesättigten Lösung in hellgelben, büschelförmig vereinigten kurzen Nadeln. Da die Mutterlauge des Neuridin beim weiteren Eindampfen ein schlecht krystallisirendes Goldsalz

ausfallen liess, so zerlegte ich dieselbe wiederum mit Schwefelwasserstoff, dampfte ein und nahm den Syrup mehrmals mit absolutem Alkohol auf. Das in absolutem Alkohol unlösliche salzsaure Salz krystallisirte in Nadeln und gab mit Platinchlorid eine in heissem Wasser leicht, in kaltem Wasser weniger leicht lösliche Doppelverbindung. Dieselbe krystallisirte in orangegelben Blättchen und gab nachstehende Zahlen:

Gefunden

	XXXV	XXXVI	XXXVII	XXXVIII	XXXIX
Pt	39,32	39,31	39,34	—	— pCt.
C	—	—	—	9,76	— -
H	—	—	—	3,18	— -
N	—	—	—	—	5,63 -

Berechnet

für $[(CH_3)_2NH.HCl]_2PtCl_4$

Pt	39,36 pCt.
C	9,54 -
H	3,18 -
N	5,56 -

Auch das Verhalten der salzsauren Base gegenüber den Alkaloidreagentien bewies die Identität des vorliegenden Ptomain mit dem Dimethylamin.

Die nach Entfernung des Dimethylaminplatinchlorids restirende Lauge enthielt noch ein Gemenge verschiedener Körper, allerdings in nur sehr geringer Menge. Beim Stehen der wässerigen Lösung unter dem Exsiccator schieden sich nach längerer Zeit unter Anderem orangerothe glänzende Octaeder aus. Dieselben wurden einzeln aus der Lauge herausgesucht und nochmals umkrystallisirt. Die pulverisirte, über Schwefelsäure getrocknete Substanz verlor beim

Erhitzen auf 100—110° kein Wasser und ergab nachstehenden Platingehalt:

Gefunden	Berechnet
XL	für $[(CH_3)_3N.HCl]_2PtCl_4$
Pt 37,58	37,28 pCt.

Das Chlorhydrat etwickelte auf Zusatz von Natronlauge den Geruch nach Trimethylamin.

Die nunmehr vom Platin befreite Lauge zeigte noch exquisite giftige Wirkung, doch gelang es mir nicht, das giftige Princip zu fassen. Aus dem Quecksilberfiltrat war keine Base zu isoliren.

2. Ptomaine aus Häring.

Unter den übrigen Fischgattungen, deren basische Fäulnissproducte zu ermitteln weiterhin von praktischem Interesse war, musste nun zunächst der Häring, als ein weit verbreitetes Nahrungsmittel, das schon wiederholt im verdorbenen Zustande zu Vergiftungsfällen Anlass gab, Berücksichtigung finden. Bevor ich jedoch die basischen Producte, welche aus der totalen Zersetzung des Härings resultirten, untersuchte, war ein Ueberblick zu gewinnen über jene Basen, welche in den zum Genuss präparirten Häringen aufgestapelt sind und die naturgemäss in der Häringslake sich vorfinden mussten. Ueber die basischen Producte der Häringslake liegen bereits Angaben vor von Winkler[1]) und Wertheim[2]), die das Trimethylamin fanden, und von Tollens[3]), welcher noch Methylamin darin nachwies. Die eben citirten Autoren unterwarfen die Lake behufs Gewinnung jener

1) Ann. 93, 321.
2) Jahresber. 1851, 480.
3) Zeitschr. f. Chem. 1866, 516.

Körper der Destillation mit Alkalien, und es war von vorne herein nicht abzusehen, ob diese Amine nicht aus complex zusammengesetzten Basen abgespalten worden waren. Demzufolge war eine nochmalige Untersuchung der Lake auch auf anderem Wege nothwendig.

Etwa 30 Liter Häringslake wurden mit Salzsäure angesäuert, zur Abscheidung der Eiweisstoffe aufgekocht und filtrirt. Das Filtrat wurde eingedampft, mehrmals von der ausgeschiedenen Menge Kochsalz abgesaugt, und der eingedickte Syrup endlich einige Male mit Alkohol aufgenommen, bis nur noch wenig im Alkohol unlöslicher Rückstand hinterblieb. Das alkoholische Filtrat wurde nun mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung gefällt und vom harzig ausgeschiedenen Niederschlag abfiltrirt.

a) Quecksilberchloridniederschlag.

Derselbe wurde mit Wasser ausgekocht, das gewonnene Filtrat mit Schwefelwasserstoff zerlegt und eingedampft. Behufs weiterer Reinigung nahm ich den braungefärbten Syrup mit Alkohol auf und fällte nochmals mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung. Wurde der Niederschlag mit Wasser ausgekocht und filtrirt, so schied sich beim Erkalten der Lösung ein schwer lösliches Quecksilberdoppelsalz aus, das nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser nahezu ungefärbt war. Die daraus dargestellte Platindoppelverbindung krystallisirte in den für das Cholinplatinat charakteristischen orangerothen über einander geschobenen Tafeln.

	Gefunden			Berechnet
	XLI	XLII	XLIII	für $(C_5H_{14}NOCl)_2PtCl_4$
Pt	31,84	31,86	—	31,87 pCt.
C	—	—	19,25	19,41 -
H	—	—	4,86	4,53 -

Die Mutterlauge des Quecksilberdoppelsalzes wurde nach der Entfernung des Quecksilbers durch Schwefelwasserstoff eingedampft, mit Alkohol aufgenommen und mit Platinchlorid gefällt. Der getrocknete Niederschlag löste sich sehr leicht in heissem Wasser und beim Erkalten der Lösung schieden sich grosse orangerothe Octaeder aus, die nach wiederholtem Umkrystallisiren für die Platindoppelverbindung des Trimethylamin übereinstimmende Werthe lieferten:

Gefunden	Berechnet
XLIV	für $[(CH_3)_3N.HCl]_2PtCl_4$
Pt 37,16	37,25 pCt.

Bei der weiteren Concentration setzte die Mutterlauge in geringer Menge Nädelchen ab. Eine Platinbestimmung gab Zahlen, die annähernd mit den für das Dimethylaminplatinat berechneten übereinstimmten.

Da die zurückgebliebene Lauge äusserst leicht löslich war und nur schwierig krystallisirte, unterwarf ich sie sammt dem alkoholischen Platinchloridfiltrat nach dem Ausfällen des Platins durch Schwefelwasserstoff der Destillation mit Natronlauge. Das über Salzsäure aufgefangene Destillat wurde eingedampft, mehrmals mit absolutem Alkohol extrahirt und jetzt liess die wässerige Lösung auf Zusatz von Platinchlorid Blättchen ausfallen, deren Platinbestimmung feststellte, dass hier die Doppelverbindung des Methylamin vorlag.

Gefunden	Berechnet
XLV	für $[CH_3NH_2.HCl]_2PtCl_4$
Pt 41,91	41,68 pCt.

b) Quecksilberchloridfiltrat.

Dasselbe wurde durch Schwefelwasserstoff zerlegt, eingedampft und, da eine Ammoniumbase, welche durch Quecksilberchlorid unzweifelhaft ausgefällt werden musste, nicht vorhanden sein konnte, mit Natronlauge destillirt. Das über Salzsäure aufgefangene Destillat enthielt neben Methylamin geringe Mengen Trimethylamin und Dimethylamin. Das Platinsalz des letzteren, orangegelbe Prismen, gab folgende Werthe:

Gefunden	Berechnet
XLVI	für $[(CH_3)_2NH.HCl]_2PtCl_4$
Pt 39,08	39,36 pCt.

Unter den in der Häringslake gefundenen basischen Körpern war das Cholin in weitaus überwiegender Menge vorhanden, denn aus obigen 30 Litern erhielt ich ungefähr 10 Grm. des salzsauren Salzes. Nachdem nunmehr festgestellt worden, dass im unzersetzten Häring neben Cholin Trimethylamin, Dimethylamin und Methylamin vorkommen, waren somit andere Basen, welche sich neben den erwähnten unter den Zersetzungsproducten der Häringe vorfinden, als Erzeugnisse der Fäulnissbacterien aufzufassen.

---

30 Pfund frische, ungesalzene Häringe wurden vom 26. März bis 7. April, also 12 Tage, der Fäulniss überlassen. Der alkalisch reagirende Fäulnissbrei wurde mit Salzsäure angesäuert, mit der zwei- bis dreifachen Menge Wasser verdünnt, aufgekocht und filtrirt. Das eingedampfte

Filtrat wurde mehrmals mit Alkohol erschöpft und dann die alkoholische Lösung mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung gefällt.

a) Quecksilberchloridniederschlag.

Die Verarbeitung desselben geschah wie bei dem der Häringslake. Auch hier erhielt ich ein in Wasser schwer lösliches Quecksilberdoppelsalz, welches, in das salzsaure Salz übergeführt, mit Platinchlorid ein in Wasser schwer lösliches Doppelsalz lieferte. Die Analyse des Platinsalzes liess folgende Werthe ermitteln:

	Gefunden			Berechnet
	XLVII	XLVIII	XLIX	für $C_5H_{16}N_2Cl_2.PtCl_4$
Pt	38,04	38,25	—	38,49 pCt.
C	—	—	11,58	11,60 -
H	—	—	3,45	3,48 -

Es lag hier die Doppelverbindung des Cadaverin vor, was auch durch einen Vergleich mit den Reactionen, welchen die Alkaloidreagentien mit dem Chlorhydrat geben, bestätigt wurde. Eine wässerige Quecksilberchloridlösung giebt mit einer concentrirten Lösung des Cadaverinchlorhydrats eine in langen farblosen Nadeln krystallisirende Doppelverbindung, welche leicht in heissem, ziemlich schwer in kaltem Wasser löslich ist und der Zusammensetzung

$$C_5H_{14}N_2.2HCl.4HgCl_2$$

entspricht. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung liegt bei 214° C.

	Gefunden	Berechnet
	L	für $C_5H_{14}N_2.2HCl.4HgCl_2$
Hg	63,56	63,54 pCt.

Beim Erhitzen des Cadaverinchlorhydrates mit Natron-

lauge, Natronkalk und Barythydrat destillirt die freie Base unzersetzt; sie besitzt einen coniinähnlichen Geruch und ist ungiftig. Nach dem Cadaverinplatinat krystallisirte aus der Mutterlauge ein Platinat in Form von goldgelben sechsseitigen Blättchen. Da eine vollständige Trennung derselben von anhaftendem Cadaverinplatinat durch Umkrystallisation aus Wasser nur äusserst schwierig war, führte ich sie in das schwerer lösliche Golddoppelsalz über. Die Analyse ergab:

	Gefunden		Berechnet
	LI	LII	für $C_4H_{12}N_2.2HCl.AuCl_3$
Au	51,47	—	51,30 pCt.
C	—	6,22	6,25 -
H	—	2,07	1,82 -

Das Goldsalz enthält zwei Moleküle Krystallwasser, die es beim längeren Stehen über concentrirter Schwefelsäure und beim Erhitzen auf 100° verliert. In seinem Verhalten gegen die Alkaloidreagentien stimmte es mit dem Putrescin überein.

In der Mutterlauge der in Wasser schwer löslichen Quecksilberdoppelverbindungen wurden noch Trimethylamin und etwas Methylamin als darin befindlich erkannt.

	Gefunden	Berechnet
	LIII	für $(CH_3)_3N.HCl.AuCl_3$
Au	49,92	49,37 pCt.

b) Quecksilberchloridfiltrat.

Das Filtrat wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt, eingedampft und mit Natronlauge destillirt. Das über Salzsäure aufgefangene Destillat wurde nach dem Eindampfen zur Trennung vom Salmiak wiederholt mit absolutem Alkohol

aufgenommen. Mit Goldchlorid gab die wässerige Lösung der Chlorhydrate eine reichliche Fällung. Die Golddoppelverbindung erwies sich bei der Analyse als diejenige des Trimethylamin.

	Gefunden		Berechnet
	LIV	LV	für $(CH_3)_3N.HClAuCl_3$
Au	49,49	—	49,37 pCt.
C	—	8,93	9,02 -
H	—	2,61	2,50 -

Die Mutterlauge krystallisirte nur schwierig, weshalb sie durch Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat eingedampft wurde. Auf Zusatz von Platinchlorid fielen Blättchen aus, die nach wiederholter Umkrystallisation mehrfach über einander geschichtet die Form von Wärzchen zeigten. Die Analyse lieferte nachstehende, für das Methylaminplatinat übereinstimmende Zahlen:

	Gefunden		Berechnet
	LVI	LVII	für $(CH_3NH_2.HCl)_2.PtCl_4$
Pt	41,63	—	41,68 pCt.
C	—	4,92	5,05 -
H	—	2,63	2,52 -

Das salzsaure Salz entwickelte auf Zusatz von Aetzalkalien ein alkalisch reagirendes Gas mit ammoniakalischem Geruch.

Endlich erhielt ich aus dem Destillat noch ein leicht lösliches Platinsalz, welches in grossen dünnen Tafeln krystallisirte. Die durch die Analyse ermittelten Zahlen gestatteten nicht, eine übereinstimmende Formel zu berechnen; es mag die Verbindung noch nicht völlig rein gewesen sein. Nachstehend theile ich die Daten mit:

	Gefunden			
	LVIII	LIX	LX	
Pt	28,57	28,56	—	pCt.
C	—	—	22,34	-
H	—	—	4,66	-

Das chlorwasserstoffsaure Salz der Base ist in Wasser und absolutem Alkohol leicht löslich und giebt ausser mit Platinchlorid nur noch mit Phosphormolybdänsäure einen gelben Niederschlag, welcher jedoch sich im Ueberschuss des Fällungsmittels wieder löst. Die Substanz besitzt ein grosses Reductionsvermögen. Fügt man zu dem Phosphormolybdänsäureniederschlag einen Tropfen Ammoniaklösung, so tritt sofort Blaufärbung ein. Ebenso werden Kaliumferricyanür und eine Lösung von Kaliumferricyanür und Eisenchlorid sofort zu Berlinerblau reducirt. Bringt man zu einer Lösung des Chlorhydrats einen Tropfen Goldchlorid, so fällt metallisches Gold aus. Ob diese Substanz in irgend welcher Beziehung zu den Peptonen steht, lasse ich dahingestellt, da mir wegen Mangel an Material ein näheres Studium nicht möglich war.

3. Ptomaine aus Hecht.

Circa 50 Kilo Hechte, welche 6 Tage während des Sommers gefault hatten, wurden in der vorhergehenden Weise verarbeitet.

a) Quecksilberchloridniederschlag.

Der Niederschlag wurde mit Wasser ausgekocht und zerlegt. Alsdann wurde das Chlorhydrat nochmals nach der Aufnahme mit absolutem Alkohol durch alkoholische Quecksilberchloridlösung gefällt. Beim Auskochen

dieses Niederschlages blieb ein geringerer Theil ungelöst zurück, der bei näherer Untersuchung aus stark verunreinigtem Cadaverin bestand. Das in Wasser lösliche Quecksilbersalz konnte durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Wasser in ein schwer und ein leicht lösliches Quecksilberdoppelsalz getrennt werden. Das in Wasser schwerer lösliche Doppelsalz gab nach dem Zerlegen mit Schwefelwasserstoff ein Chlorhydrat, welches sich in seinen Reactionen gegen die gebräuchlichen Alkaloidreagentien und in seinem Platinsalz ganz wie das des Cadaverin verhielt. Die Analyse der Platindoppelverbindung gab folgende Werthe:

Gefunden		Berechnet
LXI		für $C_5H_{14}N_2.2HCl.PtCl_4$
Pt	38,49	38,49 pCt.

Das in Wasser leicht lösliche Quecksilbersalz hinterliess nach dem Zerlegen mit Schwefelwasserstoff und Eindampfen ein Chlorhydrat, welches sich als das des Putrescin erwies. Durch die Analyse des daraus dargestellten Golddoppelsalzes erhielt ich die Bestätigung.

Gefunden		Berechnet
LXII		für $C_4H_{12}N_2.2HCl.2AuCl_3+2H_2O$
H_2O	4,51	4,47 pCt.

Das bei 100° getrocknete Goldsalz ergab:

Gefunden		Berechnet
LXIII		für $C_4H_{12}N_2.2HCl.2AuCl_3$
Au	51,82	51,30 pCt.

Die Mutterlauge von dem Putrescinquecksilbersalz wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt, eingedampft und das zurückbleibende Chlorhydrat durch Fällen mit Platinchlorid in die Platindoppelverbindung übergeführt. Dieselbe krystallisirt in Blättchen, deren Analyse finden liess:

	Gefunden	Berechnet
	LXIV	für $(CH_3NH_2.HCl)_2PtCl_4$
Pt	41,90	41,68 pCt.

Das salzsaure Salz der Base krystallisirt in leicht löslichen Blättchen. Auf Zusatz von Natronlauge entwickelt sich schon in der Kälte der Geruch nach Methylamin.

b) Quecksilberchloridfiltrat.

Das alkoholische Quecksilberchloridfiltrat wurde eingedampft, wobei sich ein Quecksilbersalz ausschied, welches beim Kochen mit Wasser nur theilweise sich löste. Beim Erkalten des Filtrats fielen zwei Doppelsalze aus von verschiedener Löslichkeit, wodurch dieselben getrennt werden konnten. Das schwerer lösliche Quecksilberdoppelsalz, welches in braunen Krystallkrusten sich abschied, wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus dem Chlorhydrat musste, da sich das Platindoppelsalz wegen seiner leichten Löslichkeit zur Reindarstellung nicht eignete, die Golddoppelverbindung hergestellt werden. Der Schmelzpunkt derselben wurde bei ca. 165° gefunden. Die Analyse ergab folgende Zahlen:

	Gefunden			Berechnet
	LXV	LXVI	LXVII	für $C_4H_{11}N.HCl.AuCl_3$
Au	47,53	—	—	47,69 pCt.
C	—	11,02	—	11,62 -
H	—	3,18	—	2,90 -
N	—	—	3,20	3,29 -

Das leicht lösliche, in Nadeln krystallisirende Chlorhydrat geht noch mit nachstehenden Reagentien Verbindungen ein:

Phosphormolybdänsäure: Gelber Niederschlag.

Phosphorantimonsäure: Fällung, leicht löslich im Ueberschuss.

Kaliumquecksilberjodid: Oelige Fällung, bald körnig werdend.

Kaliumwismuthjodid: Ziegelrother Niederschlag.

Jodjodkalium: Braune ölige Fällung.

Jodjodwasserstoffsäure: Braune ölige Fällung.

In alkalischer Lösung entsteht durch alkoholische Quecksilberchloridlösung ein Niederschlag. Eine wässerige Lösung des Chlorhydrats, mit Natronlauge gekocht, entwickelt alkalisch reagirende Dämpfe. Diese Eigenschaft sowie die oben angeführten Reactionen mit den Alkaloidreagentien stimmen mit denen des Diäthylamin $(C_2H_5)_2NH$ überein.

Das leichter lösliche Quecksilberdoppelsalz wurde als dasjenige des Putrescin erkannt.

Das Filtrat der beim Eindampfen der alkoholischen ausgeschiedenen Quecksilbersalze wurde nach dem Verjagen des Alkohols mit Schwefelwasserstoff zerlegt, hernach mit Soda die Salzsäure abgestumpft und mit Salpetersäure angesäuert. Aus dieser Lösung fiel auf Zusatz von Phosphormolybdänsäure ein nicht unbedeutender Niederschlag aus, der mit neutralem Bleiacetat zersetzt wurde. Das mit Schwefelwasserstoff zerlegte Filtrat hinterliess nach dem Eindampfen ein Basengemenge, aus welchem durch keine chemische Operation ein reiner Körper isolirt werden konnte.

4. Ptomaine aus Seedorsch.

Die basischen Producte aus gefaultem Seedorsch ermittelte bereits Brieger. Es wurde von ihm eine Reihe interessanter Körper isolirt, theils von toxischer Wirkung

wie das Muscarin und der Körper von der Zusammensetzung des Aethylendiamin. Eine Wiederholung des Versuches war insofern geboten, als gerade diese Körper wegen der geringen Menge, in der sie auftraten, nicht näher studirt werden konnten. Namentlich bedurften die Körper von der Zusammensetzung des Aethylendiamin und das Gadinin $C_7H_{17}NO_2$ einer weiteren Charakterisirung.

Allerdings war eine genaue Einhaltung der gegebenen Bedingungen nicht möglich, da dieser Versuch während der Winterzeit angestellt wurde, und mag dieser Umstand wohl dazu beigetragen haben, dass ich nicht den gewünschten Erfolg in Nachstehendem verzeichnen kann. Es bedurfte bis zur Erzielung einer exquisiten Fäulniss der Fische über zwei Monate, da die Fäulniss wegen der herrschenden niedrigen Temperatur nur langsam Fortschritte machen konnte.

Der eingedampfte Extract wurde vor der Fällung mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung behufs weiterer Reinigung noch mit einer wässerigen alkoholischen Bleiacetatlösung behandelt.

a) Quecksilberchloridniederschlag.

Derselbe wurde mit Wasser ausgekocht und Rückstand sowohl wie Filtrat durch Schwefelwasserstoff zerlegt. Im unlöslichen Rückstand fanden sich geringe Mengen von stark verunreinigten Basen, unter denen Cadaverin nachgewiesen werden konnte:

Gefunden	Berechnet
LXVIII	für $C_5H_{14}N_2.2HCl.PtCl_4$
Pt 38,51	38,49 pCt.

Aus dem noch sehr verunreinigten wasserlöslichen Quecksilbersalz wurde durch Schwefelwasserstoff das Quecksilber

ausgefällt, das eingedampfte Filtrat zur weiteren Reinigung mit Alkohol aufgenommen und mit Bleiacetatlösung versetzt. Das entbleite und eingedampfte Filtrat gab nach der Aufnahme mit Alkohol mit einer alkoholischen Quecksilberchloridlösung nun einen hellen körnig-krystallinischen Niederschlag, welcher aus vielem Wasser umkrystallisirt wurde. Als in Wasser schwer löslich erhielt ich ein Quecksilbersalz, welches in Blättchen krystallisirte und den Schmelzpunkt 214° zeigte. Das resultirende Chlorhydrat krystallisirte in leicht löslichen Prismen, war unlöslich in absolutem Alkohol und gab mit Goldchlorid ein ziemlich leicht lösliches Doppelsalz vom Schmelzpunkt 188°. Die Goldbestimmung liess finden:

Gefunden	Berechnet
LXIX	für $C_5H_{14}N_2 . 2HCl\,2AuCl_3$
Au 50,70	50,25 pCt.

Das Chlorhydrat gab sämmtliche Alkaloidreactionen des Cadaverin.

In der Lauge fand sich noch ein leicht lösliches Quecksilbersalz, welches aus heissem Wasser in Nadeln krystallisirte. Das daraus dargestellte Chlorhydrat erwies sich als ein Basengemenge. Durch Aufnahme mit absolutem Alkohol, wobei eine nicht unbedeutende Quantität in Lösung ging, konnte eine Trennung bewerkstelligt werden. Das Chlorhydrat, in Alkohol unlösliche Nadeln, erwies sich als das des Putrescin. Dasselbe giebt ein in Wasser schwer lösliches Pikrat, welches aus der heissen Lösung in Nadeln krystallisirt. Aus heissem wässerigen Alkohol fällt es beim Erkalten der Lösung in gelben Blättchen aus. Das Pikrat beginnt sich gegen 230° zu bräunen, wird beim weiteren Erhitzen immer dunkler gefärbt, bis es sich gegen 250°

unter lebhafter Gasentwicklung vollständig zersetzt. Eine Analyse, die von dem Pikrat ausgeführt wurde, liess folgende Werthe ermitteln:

	Gefunden		Berechnet
	LXX	LXXI	für $C_4H_{12}N_2 . 2C_6H_2(NO_2)_3OH$
C	35,06	—	35,16 pCt.
H	3,65	—	3,29 -
N	—	20,41	20,51 -

Der in Alkohol lösliche Theil der Chlorhydrate krystallisirte nach dem Verdampfen des Alkohols in leicht löslichen Blättchen. Dieselben gaben ein leicht lösliches, in mikroskopischen Nadeln krystallisirendes Platindoppelsalz. Mittels desselben liess sich selbst durch oftmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser oder verdünntem Alkohol keine Reinigung erzielen. Dagegen gab das Chlorhydrat mit pikrinsaurem Natrium eine geeignete Verbindung. Das Pikrat ist schwer löslich in Wasser und krystallisirt aus der heissen Lösung in Prismen, deren Schmelzpunkt bei 221° gefunden wurde. In heissem absoluten Alkohol ist es nahezu unlöslich. Die Analyse liess erkennen, dass hier das Pikrat des Cadaverin vorlag.

	Gefunden		Berechnet
	LXXII	LXXIII	für $C_5H_{14}N_2 . 2C_6H_2(NO_2)_3OH$
C	36,43	—	36,43 pCt.
H	4,01	—	3,57 -
N	—	19,71	20,00 -

Eine Vergleichung der Reactionen, welche das aus dem Pikrat dargestellte chlorwasserstoffsaure Salz der Base mit den Alkaloidreagentien einging, ergab die völlige Uebereinstimmung desselben mit dem Cadaverin. Eine Eigenschaft des Cadaverin möchte ich an dieser Stelle hervorheben,

welche die Auffindung und Erkennung, sowie die Reindarstellung desselben oft sehr erschwert. Ist dasselbe wie im obigen Falle noch mit einer anderen Base gemengt, so werden die charakteristischen Eigenschaften seiner Doppelsalze öfters vollständig maskirt. Die Löslichkeit, die Krystallform ist eine verschiedene und selbst durch wiederholtes Umkrystallisiren der Doppelverbindungen ist eine Trennung nicht möglich, so dass man wähnt, Doppelsalz eines fremden Körpers vor sich zu haben, bis eine Analyse den Irrthum aufklärt.

Die restirende Lauge des Pikrats wurde mit Salzsäure angesäuert und die Pikrinsäure mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen der Lösung hinterblieb das Chlorhydrat, welches in Blättchen krystallisirte und sich bei der Analyse des Platinsalmiaks als reines Methylamin erwies.

Gefunden	Berechnet
LXXIV	für $[(CH_3)NH_2.HCl]_2.PtCl_4$
Pt 41,66	41,68 pCt.

Sein Verhalten gegen die Alkaloidreagentien wie gegen Natronlauge entsprach auch vollständig dem des Methylamin.

b) Quecksilberchloridfiltrat.

Da dasselbe nach der Entfernung des Quecksilbers in alkoholischer Lösung mit Bleiacetatlösung noch eine starke Fällung gab, wurde es nochmals damit gereinigt. In der bleifreien salpetersauren Lösung entstand auf Zusatz von Phosphormolybdänsäure ein reichlicher krystallinischer gelber Niederschlag, welcher mit Bleiacetatlösung in gelinder Wärme zerlegt wurde. Das überschüssige Blei wurde im Filtrat durch Schwefelwasserstoff ausgefällt und die abfiltrirte Flüssig-

keit mit Salzsäure auf dem Wasserbade zum Syrup eingedampft. Durch Platinchloridlösung fiel ein Doppelsalz aus, das aus heissem Wasser in Blättchen krystallisirte und bei der Analyse für das Platindoppelsalz des Methylamin übereinstimmende Werthe lieferte:

Gefunden	Berechnet
LXXV	$(CH_3NH_2.HCl)_2PtCl_4$
Pt 41,57	41,68 pCt.

Da der toxisch wirkende Körper, welchen Brieger aus Seedorsch isolirte, die gleiche procentische Zusammensetzung hat, so war eine eingehendere Prüfung nothwendig, um festzustellen, ob nicht doch der gefundene Körper in seinem Verhalten vom Methylamin Verschiedenheiten zeigte. Die Reactionen, welche mit den Alkaloidreagentien angestellt wurden, stimmten jedoch mit denen des Methylamin vollkommen überein. Auf Zusatz einer wässerigen Lösung von Natronlauge zum Chlorhydrat entwickelten sich schon bei gewöhnlicher Temperatur alkalisch reagirende Dämpfe und der Geruch nach Methylamin. Schliesslich wurde noch eine Quantität des Chlorhydrats einem Meerschweinchen injicirt, ohne dass jedoch eine toxische Wirkung, wie sie Brieger beobachtete, an dem Thiere wahrgenommen werden konnte.

Resumé.

Es kamen, wie aus Vorstehendem ersichtlich, vier Fischgattungen zur Untersuchung, wovon je zwei dem Süsswasser und je zwei dem Meerwasser entnommen worden waren. Ich stelle der Uebersicht halber die gefundenen basischen Körper zusammen. Ermittelt wurden im:

1. Barsch.	2. Hecht.
Cadaverin,	Cadaverin,
Dimethylamin,	Putrescin,
Trimethylamin,	Methylamin,
Neuridin.	Trimethylamin.
3. Hecht.	4. Seedorsch.
Cadaverin,	Cadaverin,
Putrescin,	Putrescin,
Methylamin,	Methylamin.
Diäthylamin.	

Die Fäulniss ergab im Wesentlichen, wie aus den Versuchen ersichtlich, unabhängig von den Bedingungen, unter denen der Fäulnissprocess verlief, die gleichen Producte bei allen zur Untersuchung gekommenen Fischgattungen. Es wurden in erster Linie gebildet: Cadaverin, Putrescin und mit Ausnahme von gefaultem Barsch auch Methylamin. In ihrer Menge überwiegen sie alle anderen Basen. Cadaverin und Putrescin treten meist gemeinschaftlich auf, doch ist ihr quantitatives Verhältniss an die Dauer der Verwesung gebunden. Im Anfang findet sich Cadaverin, ohne von Putrescin begleitet zu sein, wie aus dem Versuche mit gefaultem Barsch zu ersehen ist, dann gesellt sich bei längerer Dauer der Fäulniss Putrescin bei, allerdings anfänglich in nur geringer Menge, später überwiegt es aber das Cadaverin. Quantitativ weniger ergiebig gestaltete sich die Ausbeute an den übrigen von mir gefundenen basischen Körpern. Doch konnte ich in gefaulten Häringen in überwiegender Quantität Trimethylamin neben Methylamin gewinnen. Beide Körper scheinen aus dem Häring sehr leicht abgespalten zu werden, da dieselben sich bereits in der Häringslake, welche doch die basischen

Producte aus den allerersten Stadien der Umsetzung einschliesst, vorfindet. Das von mir in der Häringslake in grösserer Quantität gefundene Cholin wird bei der weiteren Fäulniss eine ergiebige Quelle für das Trimethylamin bilden. Beim Hecht war unter den gefundenen Fäulnissbasen Methylamin hervorragend betheiligt.

Befremdend ist die Thatsache, dass sämmtliche hier isolirte Basen ungiftig sind, wenigstens nicht in dem Masse toxische Eigenschaften zeigen, dass sie als die Urheber der Vergiftungserscheinungen gelten können. Es gelang mir in keinem der Versuche, das giftige Princip zu fassen resp. rein darzustellen. Soviel konnte ich constatiren, dass die hier auftretenden Toxine keine leicht fassbaren Doppelverbindungen mit anderen Körpern eingeht, sondern dass dieselben höchst wahrscheinlich äusserst leicht löslich sind. Stets fand sich das Gift in den allerletzten Laugen, welche von der Verarbeitung übrig geblieben waren. Durch Destillation derselben mit Alkalien werden nur ungiftige Basen in der Vorlage aufgefunden, während das Gift selbst durch diesen Process zerstört wird. Auch durch Extraction der Laugen mit Aether und andere Lösungsmittel, in die es in günstigem Falle in geringen Mengen übergeht, gelang mir die Isolirung nicht. Am stärksten giftige Eigenschaften zeigt die aus dem Fäulnissbrei frisch gewonnene Extractionsflüssigkeit. Während der Verarbeitung auf Basen nimmt die Giftigkeit der Extracte aber mehr und mehr ab, bis sie bisweilen gänzlich verschwindet. Mir scheint das Verschwinden der Gifte mit einer Oxydation Hand in Hand zu gehen, denn so lange der Extract noch stark reducirende Eigenschaften besitzt, ist das Vorhandensein von toxischen Körpern noch zu constatiren. Jedenfalls ist es Thatsache,

dass die mit Phosphormolybdänsäure in salpetersaurer Lösung behandelte Fischlauge meist ihre toxische Wirkung verliert.

Im ersten Fäulnissstadium der Fische treten die toxischen Erscheinungen am heftigsten auf, aber eine Isolirung des giftigen Princips ist mir auch hier nicht gelungen. So überliess ich in einem Falle etwa 5 Kilo Barben drei Tage während des Hochsommers der Verwesung; dieselben besassen ausgesprochenen Fäulnissgeruch und der gewonnene Extract zeigte, Thieren injicirt, stark toxische Eigenschaften; doch war ich im Stande, nur Cholin und Neuridin darin zu constatiren. Jedenfalls ist die Isolirung dieser Gifte aus dem Fäulnissgemenge sowie die Ermittelung ihrer chemischen Zusammensetzung, wenn sie gelingen sollte, mit grossen Schwierigkeiten verknüpft.

D. Ptomaine aus der giftigen Miesmuschel.

Eine im October v. J. durch den Genuss von Miesmuscheln (Mytilus edulis) hervorgerufene Massenvergiftung in Wilhelmshaven beschäftigte in der letzten Zeit vielfach die ärztlichen Kreise. In Rücksicht auf das öffentliche Interesse und im Hinblick auf die Wichtigkeit der Kenntniss jenes giftigen Princips für die Medicin glaubte ich wenigstens die für diesen Gegenstand fundamentale Thatsache, nämlich die Natur jenes Giftes ermitteln zu dürfen. Nachdem die Natur des Giftes erkannt war, konnte man auch die Hoffnung hegen, die Entstehung desselben aufzudecken. In Kürze habe ich über die Ergebnisse meiner Untersuchungen bereits berichtet.

Eine ausführliche Zusammenstellung unserer Kenntnisse über die Miesmuschelvergiftung findet sich in den Abhandlungen von Th. und A. Husemann (Handbuch der Toxikologie, 1862, S. 276) und in dem Artikel „Muschelgift“ in Eulenburg's Realencyklopädie, S. 329, von Th. Husemann.

Die Intoxication durch Miesmuscheln bewirkt drei differente Krankheitsbilder. Am häufigsten wurde die exanthematische Form dieser Vergiftung beobachtet: diffuse, exsudative Erytheme oder über den ganzen Körper verbreitete Urticaria, verbunden mit Angina und Dyspnoe. Seltener als diese Art der Intoxicationsäusserung kommen gastrische Beschwerden zur Beobachtung, die vollständig unter dem Bilde der Cholera auftreten können, wenn sie auch seltener zum Tode führen. Dieser choleraähnliche Erkrankungs-

modus tritt häufiger bei Fleischvergiftungen in den Vordergrund und ist alsdann oft genug mit Arsenikvergiftung verwechselt worden. Uebrigens vergehen oft 10—12 Stunden nach dem Genuss der Muscheln, ehe diese Erscheinungen zum Ausbruch kommen. Am gefährlichsten, wenn auch glücklicherweise am seltensten, ist die paralytische Form dieser Intoxication, die oft schon 1—2 Stunden nach dem verhängnissvollen Genusse eintritt und des Oefteren mit dem Tode endet. Die letztere Art der Vergiftung war es auch, die vorzugsweise bei der Wilhelmshavener Massenvergiftung in Scene trat.

Nach Taylor hat man in England, wo die Miesmuschelvergiftungen ziemlich häufig zu sein scheinen, folgende Symptome beobachtet: Unbehaglichkeit, Magendrücken, Gefühl von Schwere in den Extremitäten, Hitze, Trockenheit und die Empfindung von Zusammenziehung im Munde und Schlunde; Durst, Schauer, Athembeschwerden, Krämpfe in den Beinen, Schwellung und Entzündung der Augenlider, verbunden mit reichlicher Thränensecretion, Hitze und Jucken der Haut, gefolgt von einem Exanthem, ähnlich der Nesselsucht. Diese Symptome sind bisweilen begleitet von Kolik, Erbrechen und Diarrhoen. Innerhalb 10 Minnuten bis 24 Stunden können diese Erscheinungen ablaufen und haben, falls nicht der Tod bald eintrat, tiefe Erschöpfung im Gefolge.

Crumpe behandelte drei Kinder an der irländischen Küste, welche gekochte giftige Muscheln, die angeblich grösser als die essbare Miesmuschel und von dunkler Orangefarbe gewesen sein sollen, gegessen hatten. Die Unglücklichen gingen unter Erscheinungen von Uebelkeit, Collapsus und Adynamie in wenigen Stunden zu Grunde. Die Section

wies starke Gasansammlung und rothgefärbten Schleim in den Gedärmen nach. Bei einem aaderen Kinde, welches wenige Muscheln ungekocht gegessen, beobachtete Crumpe Lividität des Gesichtes und Sprachlosigkeit, Adynamie, Schäumen des Mundes, doch trat Genesung ein. Auch auf Hühner wirkten die Muscheln toxisch. Erwähnenswerth ist, dass Crumpe sich für berechtigt hielt, einen in seiner Behandlung befindlichen Fall von Tetanus mit den Giftmuscheln zu behandeln, wobei er nach dem Genusse von drei giftigen Muscheln rasch die Muskelstarre weichen sah. In Folge dessen nimmt Crumpe an, dass das active Princip der giftigen Muscheln ein kräftiges Antispasmodicum darstellt.

Herr Kreisphysikus Dr. Schmidtmann in Wilhelmshaven, der sich um die Erforschung der Miesmuschelvergiftung die hervorragendsten Verdienste erworben hat, schildert in dem amtlichen Anzeiger des ihm unterstellten Kreises die von ihm beobachtete Vergiftung folgendermassen:

„Der Genuss gekochter blauer Muscheln (Miesmuscheln), welche von dem Boden eines auf der Werft frisch gedockten Wasserprahms entnommen waren, hat am Abend des 17. October und der darauf folgenden Nacht zahlreiche Vergiftungen von Werftarbeitern und deren Familienangehörigen verursacht. Die Krankheitssymptome treten in folgender Reihe in Erscheinung: Je nach der Menge der genossenen Muscheln tritt kurz darnach oder erst im Verlauf von mehreren Stunden ein zusammenschnürendes Gefühl im Halse, Munde, Lippen auf, die Zähne werden stumpf, als ob man in einen sauren Apfel gebissen hätte; Prickeln, Brennen in den Händen, später erst in den Füssen; Duseligkeit im Kopfe (kein Kopfschmerz); Gefühl, als ob sich die Glieder

heben wollen, als ob man fliegen wollte, die Beine nicht herabdrücken könne; Alles ist leicht; der Gegenstand, den man angreift, hebt sich gleichsam von selbst; allgemeine psychische Aufregung (gleich einem von Alkohol erheiterten Menschen), unruhiges Umherrennen, geringes Angstgefühl, leichte Brustbeklemmung; Puls hart, beschleunigt (80—90 Schläge); keine Temperatursteigerung; Pupillen werden weit, reactionslos (keine Beeinträchtigung des Sehvermögens); die Sprache schwer, abgebrochen, stossweise; Beine werden schwerer, steifes Gefühl darin, dann Schwindel, die Hände greifen stossweise nach einem Gegenstand, verfehlen beim Zugreifen das Ziel; Taumel; die Beine können den Körper nicht mehr tragen, derselbe rutscht in sich zusammen; dann heftiges Uebelsein, Erbrechen (kein Leibschmerz, kein Diarrhoe); taubes Gefühl in den Händen, in den Füssen Kältegefühl, dann fühlbare zunehmende Erkältung des ganzen Körpers, geringes Angstgefühl, als ob man ersticken wollte, im einzelnen Falle auch reichliche Schweissbildung, dann ruhiges Einschlafen bei ungetrübtem Bewusstsein. Die Einwirkung des Giftes auf den menschlichen Organismus ist eine so heftige, dass in dem ersten Fall schon $1^3/_4$ Stunden nach dem Genuss der Muscheln der Tod, und zwar unbemerkt von den Angehörigen, eingetreten war, in dem zweiten Fall nach $3^1/_2$, in dem dritten nach 5 Stunden. Der Genuss von 5—6 Muscheln hatte bei Erwachsenen schon heftige Vergiftungen zur Folge.“

Weiterhin sandte Schmidtmann Berichte über die von ihm erhobenen Beobachtungen an Virchow, der darüber öffentlich Mittheilung machte und insbesondere die pathologisch-anatomischen Befunde austührlich erörterte. Bei einem in Folge dieser Vergiftung Gestorbenen fand sich

eine bedeutende Leichenstarre, die tagelang anhielt. Die Gefässe sämmtlicher Organe waren stark gefüllt, nur das Herz war welk und schlaff. Virchow wies dabei auf den auffälligen Umstand hin, dass das Blut des Vergifteten mit grosser Begierde Sauerstoff absorbirte. Von den anatomischen Befunden sind noch charakteristisch für diese Art der Vergiftung: starke Hyperämie und Schwellung der Schleimhaut des Magens sowie der oberen Theile des Dünndarms, die Virchow für Enteritis erklärt; colossale Anschwellung der Milz, bedingt durch zellige Hyperplasie der Pulpa mit Follikelvergrösserung, sowie eine eigenthümliche plaquesartige Sprenkelung der Leber, welche Virchow als hämorrhagische Infarcirung dieses Organs bezeichnet.

Am eifrigsten wurde naturgemäss die Frage nach der Herkunft des Giftes ventilirt.

Nach Husemann ist die Annahme Burrow's, dass die Miesmuschel in der Periode ihrer Befruchtungs- und Brunstzeit, welche in die heissen Monate Juni bis August fällt, giftige Eigenschaften besitzen, am wahrscheinlichsten und hat demgemäss auch die weiteste Verbreitung gefunden. Um diese Zeit fällt das an sich schon leicht zur Zersetzung geneigte Fleisch dieser Schalenthiere am ehesten Fäulnissprocessen anheim, und zwar handelt es sich dann nicht um stark vorgeschrittene Verwesungszustände, welche sich durch üblen Geruch und Geschmack zu erkennen geben, sondern um die ersten Zwischenproducte der Zersetzung, die ohne wesentliche Veränderung der physikalischen Eigenschaften des Organeiweisses verlaufen (Th. Husemann). De Beume, Chenu, Du Rondeau nehmen hingegen an, dass die schädlichen Stoffe von aussen in die Muscheln hineingelangt seien,

und zwar sollen es besonders kleine giftige Seesterne sein, die, von den Muscheln verzehrt (?), alsdann diesen Thieren ihre Giftigkeit mittheilen. Scharfe Beweise hierfür sind aber nicht erbracht worden; allerdings fand de Beume unter dem Erbrochenen eines seiner Patienten auch kleine Seesterne vor, und auch Husemann hebt hervor, dass derartige Asterien in den Sommermonaten, wo die Muscheln am giftigsten wirken, in den letzteren häufig vorkommen.

Der wenigsten Anhänger erfreut sich schliesslich jene Hypothese, welche bestimmte giftige Species, die den essbaren Miesmuscheln beigemengt sein sollten (Crumpe 1872), für die Vergiftungen verantwortlich zu machen suchte. Einen mächtigen Vertreter fand aber letztere Hypothese anfänglich in Virchow. Schmidtmann und nach ihm Virchow constatirten, dass an den giftigen Muscheln die Schalen heller, gestrahlt erschienen, dass diesen Thieren ein süsslicher, ekelerregender, bouillonartiger Geruch anhaftete, dass das Fleisch gelblich, das Abkochwasser dieser Muscheln bläulich war. Bei den ungiftigen Muscheln hingegen waren die Schalen gleichmässig schwärzlich, die Muscheln selbst rochen nach Seewasser, ihr Fleisch sah mehr weiss und das Abkochwasser hell aus. Als eifriger Verfechter einer besonderen Species giftiger Miesmuscheln zeichnete sich auch Lohmeyer aus.

Dieser Ansicht trat aber das Gros der Zoologen entgegen. Nach Möbius sind die an den giftigen Miesmuscheln häufiger beobachteten äusseren Erscheinungen dadurch zu erklären, dass die Miesmuschel als ein sehr euryhyalines und eurythermes Thier, d. h. als ein solches zu betrachten ist, das grosse Differenzen im Salzgehalt und in der Temperatur des Wassers verträgt, sich den verschiedenen Lebensbedin-

gungen anpasst und in Form und Grösse, Dicke und Breite, Färbung und Streifung sehr veränderlich ist. Im ruhigen Wasser bildet sie eine dünne, glänzende Schale, im bewegten, besonders auf flachem sandigen Grunde, sondert sie eine dicke widerstandsfähigere ab, wobei denn auch durch die Reibung mit dem Sande die äussere, ursprünglich glänzende Schicht matt und sogar gänzlich abgeschliffen werden kann, so dass die darunter befindliche weisse Kalkschicht hervortritt. Die Streifung der Muschelschalen ist ein Zeichen der Jugend, und die Farbendifferenzen des Fleisches der Thiere rühren nach Möbius davon her, dass die Sexualdrüsen, welche den grössten Theil des Mantels ausfüllen, bei den männlichen Miesmuscheln weiss, bei den weiblichen gelb sind.

Auch Franz Eilhard Schulze und v. Martens können vom zoologischen Standpunkte aus eine besondere Species der giftigen Miesmuscheln nicht anerkennen. Trotz alledem betont Virchow, wenn er auch der Auffassung Lohmeyer's von der besonderen Varietät der giftigen Miesmuschel nicht beistimmt, die relative Frequenz der atrophisch-albinistischen Merkmale der giftigen Miesmuschel gegenüber den ungiftigen, welche sich dadurch manifestirt, „dass die giftigen Miesmuscheln häufig gewisse Veränderungen aufweisen, die eine geringere Energie der Bildungsvorgänge anzeigen. Sie sind weniger pigmentirt, sie sind weniger stark, sie entwickeln sich nicht in der vollen Gestalt und Grösse; sie werden mehr breit, sie scheinen ein langsameres Wachsthum zu haben, sie haben etwas Atrophisches an sich.“

Zu Gunsten der älteren Auffassung von der Entstehung des Miesmuschelgiftes durch Fäulnissprocesse fallen Versuche von Schmidtmann recht gewichtig in die Wag-

schale. Schmidtmann stellte zunächst fest, dass die giftigen Muscheln aus dem stagnirenden Wasser der Hafenbassins sowie des dahin führenden Canals entstammten. Ganz gesunde Muscheln, die nun Schmidtmann dorthin verpflanzte, wurden innerhalb 14 Tagen stark giftig, verloren aber ihre Giftigkeit bald wieder, wenn sie von dort in frisches Wasser übertragen wurden. An der Stelle, wo dieser Canal in die Hafeneinfahrt mündet, Vorhafen genannt, werden die dort eingesetzten Muscheln weniger giftig. Auch Virchow konnte constatiren, dass die giftigen Muscheln ihre Giftigkeit verlieren, wenn sie 4 Wochen lang in einem Seewasseraquarium gehalten wurden.

Max Wolff, der ausser den Miesmuscheln noch andere Thiere des Wilhelmshavener Wasserbodens auf ihre eventuelle Giftigkeit prüfte, fand nur noch Seesterne mit denselben giftigen Eigenschaften wie die Miesmuschel behaftet, ganz übereinstimmend mit den oben angeführten Beobachtungen. Auch bezüglich der topographischen Verbreitung dieser Thiere konnte Wolff dieselben Standorte für die giftigen Seesterne nachweisen, wie sie bereits von Schmidtmann für die giftigen Miesmuscheln eruirt worden waren. Eine allmälige Abnahme der Giftigkeit der Miesmuscheln im Laufe der Zeit wurde von allen Autoren bemerkt. Auf der Höhe der Giftigkeit der Muscheln ist nach Max Wolff die Leber der Hauptsitz des Giftes; Hand in Hand mit der Entgiftung aber soll nach Wolff dieses Gift in Circulation gerathen, denn in dieser Periode konnte Wolff auch mit Extracten der übrigen Weichtheile dieselben charakteristischen Intoxicationserscheinungen erzielen, wie sie ihm früher nur mit Extracten aus der Leber, die aber quantitativ auch jetzt noch das meiste Gift einschloss, gelungen waren.

Dieses Muschelgift ist, wie Schmidtmann, Virchow, Wolff und Salkowski einstimmig bekunden, eins der schwersten lähmenden Gifte, ähnlich in seiner Wirkung wie Curare. Nach einer privaten Mittheilung von Herrn Dr. Schmidtmann spielen sich die Vergiftungserscheinungen bei Thieren wie folgt ab: Als Versuchsthiere wurden von Schmidtmann hauptsächlich Kaninchen verwandt, ausserdem Hühner. Symptome einer unfreiwilligen Vergiftung sah Schmidtmann bei Katzen, die von den Muscheln gefressen hatten. Das abgekochte Muschelwasser, Kaninchen in den Magen gebracht, bewirkte sofortigen Beginn der Vergiftung. Der Kopf wird vorgestreckt und zurückgezogen, durch Bewegen der Kiefer und Zähne entsteht ein knirschendes Geräusch; Athmung ist beschleinigt; die hinteren Extremitäten sind gelähmt; Pupillen weit, aber nicht extrem; die Thiere fallen nach einer Seite; mit hochgezogenem Kopf kauern sie an der Wand; es finden einige kräftige Zuckungen mit den Vorderbeinen statt; darnach kommt noch etwa 2—3mal in längeren Zwischenpausen eine oberflächliche Respiration zu Gesicht; das Herz arbeitet noch, aber sehr schwach; nach 1 Minute erfolgt der Tod. Die Starre tritt sehr schnell ein. Sodann macht Schmidtmann noch darauf aufmerksam, dass die Injection des giftigen Extractes viel langsamer wirkt als die Einführung desselben in den Magen, selbst wenn derselbe vollständig gefüllt ist. Das Thier zeigt nach der subcutanen Einverleibung des giftigen Extractes wärend der nächsten Minuten keine Veränderung in seinem Verhalten, dann beginnt die charakteristische Bewegung des Kopfes; das Thier schiebt die Brust auf dem Boden nach vorwärts, setzt die Hinterbeine weiter von sich, fällt dann zur Seite und verendet unter leichten Zuckungen.

In der Regel lassen die Thiere zuletzt Urin, und öfter fliesst aus dem Munde eine geringe Menge Speichel. Ueberdies sah Schmidtmann bei Thieren, welchen Absude eingeflösst wurden von Muscheln, die aus dem Bootshafen stammten, an welchem Standorte es nicht zur Bildung des kräftigen Giftes kam, neben den erwähnten Symptomen noch reichliche Salivation, doch erholten sich diese Thiere wieder.

Der Natur der Sache nach kann das Miesmuschelgift nur eine chemische Substanz sein.

H. Salkowski, der auf Virchow's Anregung nach ihr fahndete, stellte fest, dass das Gift mit Wasserdämpfen auch aus alkalischer Lösung nicht übergeht, und dass durch Kochen mit kohlensaurem Alkali dasselbe zersetzt wird. Auch konnte Salkowski den wässerigen, sauer reagirenden, giftigen Extract zur Trockene eindampfen und sogar 7 Minuten lang bei 110° C. erhitzen, ohne dass derselbe seine Wirksamkeit einbüsste.

Ich selbst verarbeitete die giftigen Muscheln, welche mir durch die Güte des Herrn Kreisphysikus Dr. Schmidtmann, sowie der Herren Apotheker Koenig in Wilhelmshaven und in Bant, welchen Herren ich hiermit nochmals meinen besten Dank ausspreche, zugingen, in folgender Weise: Die noch lebenden Weichthiere — einmal kamen auch in Alkohol conservirte Muscheln zur Verwendung — wurden zerquetscht, dann mit schwach salzsäurehaltigem Wasser ausgekocht; hierauf wurden die festen Bestandtheile entfernt und die zurückbleibende Flüssigkeit zur Syrupconsistenz eingedampft, worauf man wiederholt mit Alkohol extrahirte. Man thut gut, die Rückstände sehr energisch mit Alkohol zu extrahiren und auszukneten, da sonst zuviel von dem Gifte im Rückstand verbleibt. Es empfiehlt sich

zur Abscheidung der die Filtration sehr störenden schleimigen Substanzen, vor der Filtration mit Bleiacetat zu fällen, einzudampfen und dann mit Alkohol zu extrahiren. Das in Lösung gegangene Blei wird durch Schwefelwasserstoff entfernt. Auch die Fällung mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung unterlasse man nicht, da gewisse Körper (cfr. unten Betain) theilweise dadurch eliminirt werden und auch dadurch die theure Phosphormolybdänsäure sehr gespart wird. Der Alkohol wird nun verjagt und der restirende Syrup mit Wasser aufgenommen und durch Kochen mit Thierkohle entfärbt. Man neutralisirt alsdann mit Soda, säuert mit Salpetersäure an und fällt mit Phosphormolybdänsäure. Da sich nur in saurer Lösung das Gift haltbar erwies, wurde die Phosphormolybdänsäure-Doppelverbindung durch neutrales essigsaures Blei zerlegt. Durch Anwärmen beschleunigt man die Zersetzung. Vom Unlöslichen filtrirt man ab, entbleit das Filtrat durch Schwefelwasserstoff und dampft die wasserklare Lösung, mit wenig Salzsäure versetzt, ein. Durch Aufnehmen mit absolutem Alkohol trennt man unlösliche organische Chlorhydrate ab. Zu dem Filtrat wird eine Lösung von Quecksilberchlorid in absolutem Alkohol hinzugegefügt und hierdurch neben anderen Basen auch der grösste Theil des Giftes ausgefällt. Durch wiederholtes Umkrystallisiren der Quecksilberverbindungen in Wasser wurde das Gift zunächst als leicht lösliche Quecksilberdoppelverbindung gewonnen, nach deren Zerlegung durch Schwefelwasserstoff und Extraction mit absolutem Alkohol, in den das Gift leicht hineingeht, das giftige Princip der giftigen Miesmuschel möglichst rein dargestellt wurde. Durch Ueberführung in das Goldsalz, welches sich mikroskopisch in Form von Würfeln präsentirt, wurde diese Sub-

stanz in für die Analyse geeigneter Form gewonnen. Dieses Golddoppelsalz hat die Zusammensetzung $C_6H_{16}NO_2AuCl_4$.

	Gefunden				Berechnet
	LXXVI	LXXVII	LXVIII	LXXIX	für $C_6H_{16}NO_2AuCl_4$
Au	41,79	41,72	—	—	41,64 pCt.
C	—	—	15,55	—	15,22 -
H	—	—	3,30	—	3,38 -
N	—	—	—	3,25	2,96 -

Der Schmelzpunkt dieses Golddoppelsalzes liegt bei 182° C. Es hielt sehr schwer, diese Verbindung von anderen beigemengten Golddoppelsalzen zu trennen. Das daraus dargestellte Chlorhydrat krystallisirt in Tetraedern und wirkt äusserst giftig, ganz in der Weise wie es Schmidtmann u. A. geschildert haben. Die üblichen Alkaloidreagentien bewirken in den Lösungen dieses Chlorhydrates, wenn überhaupt, nur ölige Präcipitate. Die durch Kali in Freiheit gesetzte Base riecht widerlich, verliert aber beim ruhigen Stehen an der Luft rasch diesen durchdringenden Geruch und ist dann ungiftig. Durch Destilliren mit Kali wird diese giftige Base zerstört, in der Vorlage befindet sich nur ein aromatisch riechendes, nicht giftiges Product. Ich nenne diese giftige Base $C_6H_{15}NO_2$ bis zur Feststellung ihrer Constitution, als den Träger des specifischen Giftes der Muscheln: Mytilotoxin.

Neben diesem Gifte ist noch eine Reihe anderer Basen in den Miesmuscheln enthalten, von denen einige nur als Harze erhalten wurden. Ausserdem aber blieb nach dem Extrahiren mit absolutem Alkohol ein Chlorhydrat zurück, das als salzsaures Betain (Oxycholin) $C_5H_{11}NO_2$,HCl erkannt wurde. Und zwar bildet dieses Chlorhydrat die Hauptmasse der ungiftigen Basen, liess sich aber davon nur

durch eine leicht lösliche Golddoppelverbindung trennen. Dieselbe bildet prachtvolle Blättchen, mikroskopisch den Cholestearintafeln gleichend.

Die Analyse dieses Golddopelsalzes ergab folgende Werthe:

	Gefunden			Berechnet
	LXXX	LXXXI	LXXXII	für $C_5H_{12}NO_2AuCl_4$
Au	43,06	—	—	43,10 pCt.
C	—	13,24	—	13,10 -
H	—	2,93	—	2,63 -
N	—	—	2,98	3,06 -

Der Schmelzpunkt dieses Golddoppelsalzes liegt bei 209° C., bei welcher Temperatur auch, wie ich mich überzeugte, das synthetisch dargestellte, sowie das aus Runkelrüben isolirte Betaingolddoppelsalz, Präparate, die ich der Güte des Herrn Dr. Bannow verdanke, schmelzen. Ein Vergleich des künstlichen und natürlichen Betain mit dem aus Muscheln gewonnenen Betain bewies deren Identität. Durch Behandeln mit feuchtem Silberoxyd entsteht das süsslich schmeckende reine Betain, das neutral reagirt. Zudem fand ich noch eine Reaction, die ganz charakteristisch für das salzsaure Betain ist und welche sowohl die künstlichen als die natürlichen Producte zeigen. Fügt man zu einer Lösung des salzsauren Betain sehr wenig Kaliumquecksilberjodid, so entsteht anfänglich ein hellgelber öliger Niederschlag, der im Ueberschuss des Reagens verschwindet und beim Reiben mit einem Glasstabe in Form gelber Nadeln wieder zum Vorschein kommt.

Das Verhalten des salzsauren Betain gegenüber den Alkaloidreagentien, mit Ausnahme von Gold- und Platinchlorid, ist noch nicht eingehender geprüft und mag daher die beigefügte Tabelle darüber Aufschluss geben:

Phosphorwolframsäure	weisse Fällung, löslich im Ueberschuss.
Phosphormolybdänsäure	gelber Niederschlag.
Phosphorantimonsäure	leicht im Ueberschuss lösliches Präcipität.
Kalium-Bismuthjodid	ziegelrother Niederschlag.
Jod-Jodkalium	ölige Fällung.
Jodhaltige Jodwasserstoffsäure	krystallinischer Niederschlag.
Pikrinsäure	gelbe Nadeln.
Alkoholische Chlorzinklösung	Nadeln.
Quecksilberchlorid	ziemlich leicht lösliche kurze Prismen.
Ferricyankalium und Eisenchlorid	nach einiger Zeit Blaufärbung.

Das aus Muscheln gewonnene Betain wurde schiesslich noch mit Kalihydrat erhitzt und aus dem Destillat Trimethylamin in Gestalt seines Goldsalzes gewonnen. Die Analyse desselben ergab einen Goldgehalt von 49,13 pCt., die Theorie verlangt 49,37 pCt. Au. Das Hauptproduct bei einer derartigen Manipulation ist nach dem Entdecker des Betain, Scheibler, Trimethylamin; daneben treten aber noch andere Basen auf, besonders in grösserer Menge eine Base $C_8H_{17}NO_5$. Hiermit ist also das Vorkommen dieser Base, welche zu dem im Körper weit verbreiteten Cholin in naher Beziehung steht, sicher erwiesen.

Das Vorkommen von Oxycholin im menschlichen Urin ist übrigens bereits von Liebreich erwiesen worden. Meine Vermuthung, dass möglicherweise das Vorhandensein des

Betain an das in sehr grossen Mengen im Muschelleib aufgestapelte Glycogen geknüpft sei, konnte ich nicht bestätigen, da ich in einem anderen glycogenreichen Organ, in der Leber von Säugethieren, nur geringe Mengen von Cholin fand (Versuch: Au = 44,71 pCt., nach der Theorie 44,45 pCt.). In milderen Formen der Vergiftung bei Thieren konnte Schmidtmann auch Speichelfluss constatiren. Crumpe sah dieses Symptom auch bei einem Menschen. Eine in dieser Richtung hin wirkende Base habe ich auch noch in Form seines in Nadeln krystallisirenden Golddoppelsalzes isolirt, aber in zur Analyse nicht ausreichender Menge.

Auf Grund der oben besprochenen Thatsachen, besonders der Experimente von Schmidtmann, ist es höchst wahrscheinlich, dass die Bildung des Muschelgiftes durch Fäulnissprocesse angeregt wird; in Folge dessen versuchte ich durch Faulenlassen von gesunden Muscheln eventuell das Mytilotoxin zu gewinnen. Da das stagnirende Wasser, in dem die giftigen Muscheln gefunden wurden, selbst ungiftig ist (Schmidtmann) und von den Bewohnern dieser unheimlichen Districte nur noch die Seeigel von Wolff als giftig befunden wurden, so muss die Bildung des Giftes in dem Körper der Thiere selbst vor sich gehen. Bei dem geringen Stoffwechsel und der Lebenszähigkeit der niederen Thiere überhaupt — ich erinnere hier nur an die Tardigraden, die bekanntlich vollkommen eintrocknen können, in Wasser aber wieder zu neuem Leben erwachen — ist es begreiflich, wenn in den ersten Stadien perverser Umsetzungen in ihren Gewebstheilen, durch die vielleicht der Anstoss zur Bildung des Giftes gegeben wird, das Leben nicht erlischt. Jene Umsetzungen aber werden in dem faulen Wasser eingeleitet, hören aber sofort wieder auf resp.

es erfolgt eine Ausspülung der giftigen Stoffwechselproducte, wenn die Thiere wieder in frisches Wasser versetzt werden. Bei einem Versuche, bei dem gesunde Muscheln nur drei Tage ausser Wasser gehalten wurden, konnte ich mir Absude darstellen, die Thiere unter Erscheiuungen tödteten, welche allerdings insofern von dem Bilde der Miesmuschelvergiftung abweichen, als neben den Lähmungen besonders Krämpfe und Sialorrhoe in den Vordergrund traten. Eine Trennung dieser verschiedenen Gifte, unter denen, wie ich glaube, sich auch das Mytilotoxin vorfand — wenigstens waren unter den Krystallen der Golddoppelsalze, die für Mytilotoxin charakteristischen Würfelformen vorhanden — gelang mir vorläufig nicht. Auf meine Bitte hin hat Herr Apotheker Koenig in Wilhelmshaven die ausserordentliche Güte gehabt, $3^1/_4$ Kilo Muscheln 16 Tage lang faulen zu lassen, alsdann dieselben mit salzsäurehaltigem Wasser auszukochen und den eingedampften Extract mir zu übersenden. Aus diesem Auszuge habe ich aber kein Gift darstellen können. Die mir zur Vorprobe übersandten lebenden Muscheln enthielten eine äusserst geringe Menge einer zur Salivation anregenden Substanz; doch auch dieser Körper war durch die Fäulniss zerstört. Nur Cadaverin, Putrescin und Trimethylamin, letzteres in ziemlich erheblicher Quantität, konnte ich aus diesem Fäulnissabsud nach obigen Methoden isoliren. Das Cadaverin konnte ich am bequemsten in Gestalt seines Pikrates fassen, wärend die beiden anderen Substanzen in Golddoppelsalze umgewandelt wurden.

Die Analyse ergab für das pikrinsaure Cadaverin 20,06 pCt. N, entsprechend der theoretischen Forderung von 20 pCt. Das Golddoppelsalz des Putrescin enthielt 51,10 pCt. Au, berechnet dafür 51,30 pCt., und das Trimethyl-

aminchloraurat zeigte einen Goldwerth von 49,30 pCt., in Uebereinstimmung mit der Theorie (49,37 pCt. Au). Auch die Reactionen legitimirten diese Körper auf das Genaueste.

Systematische und verschiedentlich modificirte Fäulnissversuche mit frischen Miesmuscheln, besonders in den allerersten Phasen der Zersetzung derselben, werden wohl einmal Licht auf die bisher noch räthselhafte Entstehungsweise des Mytilotoxin werfen.

E. Ptomaine aus Culturen pathogener Bakterien.

Im Interesse der Klinik liegt es, jene Ptomaine kennen zu lernen, welche, der Kraft pathogener Bacterien entsprossen, nach ihrer Aufnahme durch den lebenden Organismus Symptome hervorrufen, die einem wohl charakterisirten Krankheitsbilde entsprechen. Wenn in der That gewisse Krankheiten als der Ausfluss einer Vergiftung, angeregt durch die in den Körper eingedrungenen Mikrobien, zu betrachten sind, so muss das giftige Princip darstellbar sein. Derartige Toxine in den Abgängen kranker Individuen sowie in den Organtheilen von an infectiösen Krankheiten verstorbener Personen zu suchen, ist für mich im Augenblick nicht ausführbar; zudem ist, wie ich bereits früher erwähnte, auch zu erwarten, dass auf diesem Wege nur geringe Quantitäten von Ptomainen zu erhalten sein werden, da jedenfalls der Tod erfolgt, sobald das für den Körper zuträgliche Maximum von Gift überschritten sein wird. Ich ziehe es deshalb

vor, auch weiterhin, wenn möglich, Reinculturen pathogener Bakterien nach dieser Richtung hin zu erforschen. Die Aufsuchung der Ptomaine in den menschlichen und thierischen Organtheilen wird alsdann sehr erleichtert sein, weil die Eigenschaften derselben schon von den Reinculturen her bekannt sein werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass im Organismus selbst nach der Invasion von Bakterien eine Reihe von Factoren in Thätigkeit treten, die ausserhalb des Körpers überhaupt nicht nachzuahmen sind. In erster Linie werden es die lebenden Zellen des Körpers sein, die, wie Metschnikoff's Beobachtungen lehren, chemische Kräfte entfalten und die nun im Verein mit der chemischen Energie pathogener Bakterien Processe anregen werden, über deren Natur uns vorerst noch jede Vermuthung fehlt. Ausserdem sind im lebenden Organismus ganz differente Nährstoffe dicht beisammen aufgespeichert, aus denen die Bakterien ihren Lebensbedarf entnehmen, wobei sie nun gewisse Substanzen mit Vorliebe verbrauchen werden. Dadurch aber wird der Chemismus von vornherein in bestimmte, für uns noch völlig verborgene Bahnen geleitet werden. Sodann kommt noch in Betracht, wie Ehrlich und ich in der von uns begründeten klinischen Lehre von der Mischinfection auf Grund klinischer und bakteriologischer Beobachtungen feststellen konnten, dass die Existenz mancher Bakterien im menschlichen und wohl auch im thierischen Körper dadurch ermöglicht wird, dass bereits andere kleinste Lebewesen in ihm sich angesiedelt haben, wodurch erst ein für das Gedeihen gewisser Mikrobien günstiger Nährboden geschaffen worden ist. Wie Ehrlich und ich zeigten, können sogar für den gesunden Menschen ganz unschädliche Bakterien, wenn sie sich

auf bereits durchseuchtem Boden ansässig machen, äusserst zerstörend wirken (malignes Oedem bei Typhus abdominalis). Neuerdings habe ich selbst wieder Gelegenheit gehabt, diese Thatsachen durch klinische Beobachtungen zu erhärten. Das Wesen der chemischen Vorgänge, welche hierbei nothwendigerweise eine hervorragende Rolle spielen, ist uns vor der Hand auch noch verschlossen. Wenn wir nun ausserhalb des Körpers die chemische Productionskraft der pathogenen Bakterien studiren wollen, so müssen wir denselben ein möglichst reichhaltig zusammengesetztes Nährmaterial bieten. Diese deletären Lebewesen werden nicht auf jedem Nährstoffe, auf welchem sie gedeihen, auch Ptomaine resp. Toxine, falls sie überhaupt zu deren Bildung fähig sind, produciren können, sondern nur aus gewissen Nährböden unter ganz bestimmten Bedingungen dergleichen schädliche Producte abspalten. Ein solches günstiges Nährsubstrat ist das Fleisch, in dessen Absuden, soweit man weiss, alle bisher bekannt gewordenen Bakterien vortrefflich gedeihen. Meine ersten Versuche hatte ich mit Bouillon aus Muskelfleisch vom Menschen resp. mit solchem Fleische selbst angestellt, in der Meinung, dass die Spaltungsproducte, welche sich im menschlichen Organismus bei der Thätigkeit der Bakterien bilden, am ehesten aus vom Menschen herstammendem Material erhältlich sein würden. Zweckmässigkeitsgründe bestimmten mich aber bald, davon abzustehen und Gebrauch zu machen von Aufschwemmungen gewöhnlich von Rindfleisch, hier und da auch von Kalbfleisch, das Sulzeconsistenz in Folge des in geringen Mengen zugesetzten Wassers annahm, da bei einer solchen Beschaffenheit manche Bakterien erst ihre volle chemische Thätigkeit zu entwickeln scheinen.

Pferdefleisch eignet sich nicht zu derartigen Versuchen, weil es anscheinend sehr viel leimgebendes Gewebe enthält, das die weiteren Operationen sehr erschwert. Die zu den Versuchen benutzten Kolben enthielten in der Regel ca. 125 Grm. Rindfleisch und waren vier Tage hintereinander je zwei Stunden lang in strömendem Dampfe sterilisirt worden.

I. Versuche mit Reinculturen des Staphylococcus pyogenes aureus Rosenbach.

Die bereits in der vorigen Monographie beschriebenen Culturversuche mit diesem Staphylococcus habe ich noch zweimal, jedesmal mit 7 Kolben wiederholt und mir recht viel Salmiak, aber kein Toxin daraus darstellen können; daneben wurden stets Xanthinderivate und Kreatinin erhalten. Jenem ungiftigen organischen Salmiak, den ich bereits bei meinem ersten Versuche fand, begegnete ich zwar auch wieder, ohne aber zum genaueren Studium genügende Mengen gewinnen zu können. Bringt man den Staphylococcus auf Bouillon, der Glycogen (3 : 100) und etwas frisch gefällter kohlensaurer Kalk beigemengt sind, so gedeiht diese Bakterie bei Bruttemperatur sehr gut, greift aber das Glycogen nur sehr wenig an, wenigstens konnte ich den grössten Theil des Glycogen unzersetzt wiedergewinnen und nur die Bildung von sehr geringen Mengen organischer Säuren (besonders Oxalsäure) constatiren. Daraus dürfen wir wohl den Schluss ziehen, dass dieser Staphylococcus auch das im Körper reichlich aufgestapelte Glycogen fast gänzlich unberührt lassen wird.

II. Versuche mit Reinculturen des Streptococcus pyogenes Rosenbach.

Auf dickem Fleischbrei, auf mit vielem Wasser versetztem Fleische, auf Bouillon und auf sterilisirtem Blutserum wurden Massenculturen dieses Streptococcus gezüchtet und dieselben Nährsubstrate dann nach den obigen Methoden verarbeitet. Das Resultat war überall das gleiche: neben normalen Fleischbestandtheilen (Xanthin etc.) Ammoniak, insbesondere grosse Mengen Trimethylamin, welches aus dem Quecksilberchloridfiltrat nach dessen Entquecksilberung und nachfolgendem Eindampfen ausgeschieden wurde. Durch Ueberführung in das Goldsalz liess sich das Trimethylamin leicht vom Ammoniak trennen. Ausser durch seine charakteristischen Eigenschaften legitimirte sich das Trimethylamin noch durch die Analyse seines Golddoppelsalzes (Analyse LXXXIX).

III. Versuche mit Reinculturen des Koch-Eberth-schen Typhusbacillus.

Bei früheren Züchtungen des Typhusbacillus auf Fleisch hatte ich ein sehr kräftiges Toxin [1]), allerdings in nur sehr geringer Menge, erhalten, das, Meerschweinchen injicirt, dieselben der Herrschaft über ihre willkürlichen Muskeln beraubt und auf die Darm- und Speichelsecretion anregend wirkt. Die damals gefundenen analytischen Werthe gestatteten nicht die Feststellung einer empirischen Formel. Neuerdings habe ich auf Fleischbrei, der mit nur wenig Wasser

1) l. c. S. 68.

angerührt war, so dass er Sulzeconsistenz zeigte, die Koch-Eberth'schen Typhusbacillen ausgesät und diese Culturen bei Temperaturen von 37,5—38° C. 8—14 Tage lang stehengelassen. Aus dem Quecksilberchloridniederschlage resultirt nach Zerlegung und Eindampfen desselben ein leicht zerfliessliches salzsaures basisches Product, dessen Chlorplatinat in Form leicht löslicher Nadeln gewonnen wurde. Analysirt wurde das wegen seiner relativen Schwerlöslichkeit am bequemsten zu reinigende Golddoppelsalz, das entsprechend der Formel $C_7H_{17}NO_2,HCl,AuCl_3$ zusammengesetzt ist.

Versuch	LXL	LXLI	LXLII	LXLIII	Theorie
Au	40,67	40,78	—	—	40,45 pCt.
C	—	—	17,38	—	17,25 -
H	—	—	3,85	—	3,70 -
N	—	—	—	2,97	2,89 -

Der Schmelzpunkt dieses in Form von Prismen krystallisirenden Golddoppelsalzes liegt bei 176° C.

Diese Substanz ist nicht, wie anfänglich die Vermuthung nahe lag, identisch mit dem von mir aus faulem Fleische dargestellten Körper[1]), obwohl die Golddoppelsalze gleichwerthig zusammengesetzt sind, ja sogar denselben Schmelzpunkt besitzen. Die aus faulem Fleich von mir isolirte Substanz ist ein Körper von schwach saurer Eigenschaft, während das aus Typhusculturen durch Behandlung mit Silberoxyd gewonnene reine Ptomain stark basischen Charakter zeigt. Ich nenne diesen letzteren Körper, da er ein specifisches Product der Wirksamkeit des Typhusbacillus ist und giftig wirkt: Typhotoxin. Das salz-

1) s. S. 27.

saure Typhotoxin verbindet sich mit Pikrinsäure zu einem schwer löslichen Pikrat, während die Substanz aus dem faulen Fleische, für die ich einen Namen vorläufig nicht proponiren kann, da der chemische Charakter derselben noch nicht eruirt ist, mit Pikrinsäure sich garnicht paart. Bezüglich des Verhaltens des salzsauren Typhotoxin gegen die übrigen Alkaloidreagentien giebt die beifolgende Tabelle Aufschluss:

Phosphormolybdänsäure	gelbes } krystallinisches
Phosphorwolframsäure	weisses } Präcipitat.
Kaliumcadmiumjodid Kaliumquecksilberjodid Jod-Jodkalium Jodhaltige Jodwasserstoffsäure	ölige Tropfen, die nicht wie die betreffenden Doppelverbindungen der aus faulem Fleische erhaltenen Substanz krystallinisch werden.
Kaliumbismuthjodid	harziges Präcipitat.

Als unterscheidendes Merkmal des Typhotoxin gegenüber der erwähnten Fleischsubstanz kann noch aufgeführt werden, dass ersteres mit dem Ehrlich'schen Reagens (Sulfodiazobenzol) sofort gelb wird, welche Färbung auf Zusatz von Basen verschwindet, während letztere diese Reaction nicht giebt. Auch das physiologische Verhalten des Typhotoxin, dass allerdings erst noch genauer zu studiren ist, weicht wesentlich von dem Fäulnissproduct gleicher Zusammensetzung ab, insofern als hier unter den Symptomen Krämpfe sehr in den Vordergrund der dadurch inscenirten Vergiftung treten, während das Typhusgift die Thiere in einen mehr lähmungsartigen, lethargischen Zustand versetzt. Ich konnte zwar die Wirksamkeit des Typhotoxin nur an Mäusen er-

proben, doch spielten sich hier die Symptome in der gleichen Weise ab, wie ich sie früher[1]) bei Meerschweinchen bereits constatiren konnte. Das nähere Studium des Typhotoxin ist deshalb sehr erschwert, weil trotz Abänderung in der Beschaffenheit des Nährbodens der Ertrag an diesem Gifte oft ganz unerheblich ist, bisweilen sogar ganz ausbleibt. Die Ursachen dieses Misserfolges habe ich nicht nach allen Richtungen hin ergründen können. Die consistentere Beschaffenheit des Nährbodens ist sicher von Einfluss auf die Bildung des Typhotoxin, doch scheinen auch Temperatureinflüsse dabei massgebend zu sein, wenigstens habe ich aus Culturen, die aus Zufall 24 Stunden lang bei 39° C. verweilten, keine Spur des Giftes erhalten können. Bemerkenswerth ist noch, dass in Culturen, in denen kein Typhotoxin gefunden wurde, Kreatin resp. Kreatinin recht reichlich vorhanden war, während im umgekehrten Falle dieser normale Fleischbestandtheil quantitativ sehr zurücktrat. Dass die Structur des Fleisches durch den Typhusbacillus wenig leidet, habe ich bereits anderwärts erwähnt. Ich beabsichtige, Fleischculturen, welchen der Sauerstoff ferngehalten wird und in denen die Entwicklung der Bakterien in der Atmosphäre eines indifferenten Gases vor sich gehen soll, auf ihren Gehalt an Typhotoxin zu prüfen. Möglicherweise ist dieser Factor noch von Bedeutung.

Auf Bouillon, der Glycogen (3 : 100) zugesetzt worden, wachsen die Typhusbacillen bei Körpertemperatur sehr üppig, ohne aber das Glycogen selbst nach vierwöchentlicher Einwirkung irgendwie zu zersetzen, so dass ich dasselbe daraus fast quantitativ wiedergewinnen konnte.

---

1) l. c. S. 68.

IV. Versuche mit Culturen, die vorzugsweise den Erreger des Tetanus enthielten.

Durch die Güte des Herrn Geheimrath Prof. Dr. Koch erhielt ich durch Herrn Collegen Nietner zwei Culturen, die vorzugsweise aus Tetanusbakterien bestanden und von Herrn Collegen Nietner auf ihre Wirksamkeit geprüft worden waren. Dieselben entstammten den Tetanusmikrobien, die Herr Prof. Rosenbach vom Menschen gezüchtet hatte. Für meine Zwecke war es für den Augenblick gleichgültig, ob ich mit Reinculturen operirte oder nicht. Nachdem von Flügge, Nicolaier und Rosenbach erkannt worden ist, dass in letzter Instanz der Symptomencomplex des Tetanus durch chemische Producte verursacht wird, war es von Wichtigkeit, aus solchen Culturen das wirksame Agens zu isoliren.

Klinische Beobachtungen sowie pathologisch-anatomische Befunde konnten bisher über die Pathogenese des Tetanus keinen Aufschluss geben. Man zog deshalb zur Erklärung des Wesens dieser so furchtbaren Krankheit allerlei Hypothesen heran. Vorzüglich war es das sogenannte Krampfcentrum, das die klonischen und tonischen Krämpfe beim Tetanus vermitteln sollte. Romberg stellte sogar den Symptomencomplex des Tetanus in Parallele mit der Strychninvergiftung, ein Vergleich, der in neuerer Zeit von klinischer Seite auf Grund des zeitlichen Ablaufes des Symptome zurückgewiesen wird (cfr. Bauer in v. Ziemssen's Handbuch d. spec. Path. u. Ther., Bd XII, 2, S. 321).

Die fundamentalen Methoden von Koch leiten auch hier wieder die klinisch-empirische Richtung in neue Bahnen. Unter Flügge's Leitung ist es Arthur Nicolaier gelungen, durch Impfung mit Erdproben bei „Mäusen, Kanin-

chen und Meerschweinchen einen fast stets tödtlich verlaufenden Symptomencomplex hervorzurufen, der durch die andauernde krampfhafte Contractur gewisser Muskelgruppen und durch die von Zeit zu Zeit intercurrirenden heftigen Streckkrämpfe an fast allen Rumpf- und Extremitätenmuskeln als Tetanus anzusprechen ist.“ Die Folgen der Impfung machen sich bei weissen Hausmäusen nach $1^1/_2$ bis $2^1/_2$ Tagen geltend und werden von Nicolaier folgendermassen geschildert:

„Es zeigt sich an einer hinteren Extremität, und zwar wird diejenige Extremität zuerst befallen, in deren Nähe das Impfmaterial eingebracht ist, eine etwas abducirte Stellung und geringe Streckung, so dass das Thier nicht mehr im Stande ist, das erkrankte Hinterbein an den Körper heranzuziehen. Innerhalb von vier bis sechs Stunden nimmt die geringfügige Streckung allmälig mehr und mehr zu, bis schliesslich die Extremität in einen starren, unbeweglichen Zustand kommt. Die Fusssohle ist dann nach oben gekehrt, die Zehen sind gespreizt. Der Schwanz des Thieres ist stark nach der erkrankten Seite verzogen und starr, fast unbeweglich. Allmälig entwickelt sich derselbe Process auch an der anderen hinteren Extremität. Ungefähr zehn Stunden nach Eintritt der ersten Krankheitssymptome vermag das Thier nur noch mit Hülfe der Vorderbeine sich mühsam fortzubewegen, wobei der Hinterleib mit den starren Extremitäten nachgeschleppt wird. Aber auch die Bewegungsfähigkeit der vorderen Körperhälfte bleibt nicht lange bestehen, und nach einiger Zeit ist das Thier gänzlich unfähig, sich von der Stelle zu bewegen. Zuweilen tritt schon in diesem Stadium der Tod ein. Die Mehrzahl der erkrankten Thiere bleibt jedoch noch ungefähr 12—20 Stun-

den am Leben. Im Verlauf dieser Zeit zeigen sich dann zeitweise heftige Contractionen der Streckmusculatur des Nackens und des Rückens, wodurch der Kopf vollkommen in den Nacken gezogen und der Hinterleib mit den starren Beinen von der Unterlage, auf der er ruht, abgehoben wird. In diesem Zustande beschreibt der ganze Körper des Thieres geradezu eine nach der Bauchseite convexe Krümmung. Solche krampfartige Paroxismen treten in gewissen Intervallen spontan auf; ausserdem gelingt es aber fast stets, dieselben durch unbedeutende Veranlassungen künstlich hervorzurufen, z. B. durch leises Berühren des Körpers, durch Klopfen auf den Tisch etc. Die Respiration ist im Beginn der Krankheit ruhig und gleichmässig; im weiteren Verlaufe wird dieselbe indess mühsam; die Athemzüge sind tief und folgen langsam auf einander. In den letzten Stadien treten deutliche Athempausen auf, die 5 bis 15 Secunden andauern. Das Thier liegt nunmehr ganz bewegungslos da, und nur ein von Zeit zu Zeit auftretender tiefer Athemzug beweist, dass das Leben noch nicht vollkommen erloschen ist. Oft erst nach mehreren Stunden tritt dann wirklicher Stillstand der Respiration und der Tod ein.“

Dem Chirurgen Rosenbach gelang es, den Tetanus vom Menschen auf das Thier zu übertragen. Von einem Manne, der durch Erfrieren beider Füsse am Wundstarrkrampf tödtlich erkrankte, nahm Rosenbach Impfmaterial aus von in der Nähe der Wunde befindlicher Nervensubstanz und impfte dieselbe auf Meerschweinchen und Mäuse mit Erfolg. Rosenbach demonstrirte auch auf dem diesjährigen Chirurgencongress diese seine Entdeckung und bewies die Identität des von ihm entdeckten Tetanuserregers mit der von Nicolaier aus der Erde gewonnenen

Mikrobie. Unter Luftabschluss gelingt nach Angabe ihrer Entdecker der den Tetanus erregenden Mikrobie am leichtesten ihr Zerstörungswerk.

Zur Gewinnung von Massenculturen wurden von mir Kolben von 1 Liter Inhalt benutzt, die mit 500 Grm. Rindfleisch beschickt waren. Es wurde nun soviel Wasser hinzugesetzt, dass die Flüssigkeit bis nahe an den Hals des Kolbens heranreichte. Der Verschluss des Kolbens geschah durch einen doppelt durchbohrten Kautschukstopfen, in den zwei Röhren eingeführt waren, von denen die eine beinahe den Boden berührte, die andere nur ein wenig in den Hals des Kolbens hinabragte und nach aussen U-förmig gebogen war. Die äusseren Oeffnungen der Röhren waren durch Watte verschlossen. Nach viertägiger mehrstündiger Sterilisation wurden die Kolben inficirt, sodann Wasserstoff eingeleitet und in das U-förmige Rohr, dessen äusserer Schenkel eine kleine Kugel trug, eine geringe Quantität ausgekochten Quecksilbers und Wassers, welche als Ventil zur Verhütung des Entweichens des Wasserstoffgases dienten, hineingegossen. War die Luft nun völlig durch den Wasserstoff verdrängt, so wurde das Zuleitungsrohr abgeschmolzen. Derartig präparirte Kolben wurden nun mit Tetanusmikrobien, die aber, wie ich hier noch einmal ausdrücklich hervorhebe, keine Reincultur darstellten, sondern noch mit geringen Mengen anderer Bakterien untermischt waren, beschickt und alsdann bei 37—38° C. acht Tage lang stehen gelassen. Da sich ein furchtbar intensiver Geruch verbreitete, so wurden die durch das U-Rohr entweichenden Gase (besonders reichlich trat Schwefelwasserstoff auf) durch eine Flüssigkeitsschicht geleitet, die anfänglich Kalium hypermanganicum enthielt, das aber durch den ausfallenden Braunstein die Ableitungsröhren bald verstopfte und des-

halb durch ein Gemisch von Kalium bichromicum und verdünnter Schwefelsäure ersetzt wurde. Durch diese Vorrichtung wurden die übelriechenden Stoffe grösstentheils zerstört. Die oben genauer geschilderte Methode der Fällung mit Phosphormolybdänsäure, welche mir bisher ganz gute Dienste bei der Auffindung der Basen geleistet hat, schmälerte hier die Ergebnisse ganz erheblich, da hierdurch das Gift zum grössten Theil zerstört wurde. Folgender Weg führt aber zur Darstellung des den Tetanus verursachenden Ptomain: Die durch Salzsäure schwach angesäuerten Culturen werden aufgekocht und nach der oben angegebenen Methode mit Bleiacetat und dann mit Quecksilberchlorid in alkoholischer Lösung behandelt. Das Quecksilberchloridfiltrat enthält, falls der Quecksilberchloridniederschlag gut ausgewaschen wird, den grössten Theil des wirksamen Princips. Nach Entfernung des Quecksilbers durch Schwefelwasserstoff in wässeriger Lösung dampft man ein, nimmt den Rückstand wiederholt mit absolutem Alkohol, worin das Tetanusgift leicht löslich ist, auf, um den Salmiak möglichst zu eliminiren, und fällt dann mit alkoholischer Platinchloridlösung. Vorzugsweise wird dadurch Platinsalmiak und Kreatininchlorplatinat abgeschieden, während das tetanuserregende Gift im Alkohol an Platinchlorid gebunden zurückbleibt. Es hält ziemlich schwer, den Platinsalmiak durch einfaches Filtriren zu entfernen, da es immer wieder durch das Filter hindurch geht; man thut deshalb gut, die alkoholische Lösung sammt Niederschlag auf ein geringes Volumen einzudampfen und dann den Rückstand mit absolutem Alkohol zu erschöpfen und zu filtriren. Auf diese Weise erzielt man ein völlig klares Filtrat, aus dem durch Aetherzusatz ein flockiger Niederschlag abgeschieden wird, der sofort zerfliesst, wenn er auch nur mit äusserst geringen

Mengen von Wasser in Berührung kommt. Man saugt den Niederschlag deshalb mit der Wasserstrahlluftpumpe rasch ab, trocknet ihn im Vacuum und krystallisirt ihn wiederholt aus 96procentigem Alkohol um, aus dem beim Erkalten prachtvolle hellgelbe Blättchen sich ausscheiden. Trocknet man diese Blättchen wiederum im Exsiccator, so werden dieselben in Wasser ziemlich schwer löslich, so dass sie schliesslich daraus umkrystallisirt und in zur Analyse geeigneter Form gewonnen werden können. Diese etwas umständliche Reinigungsprocedur ist natürlich mit grossem Materialverlust verbunden, da das anfänglich so äusserst leicht lösliche Platindoppelsalz in grossen Quantitäten in den Laugen zurückbleibt. Die Analyse der Platindoppelverbindung liess Zahlen finden, die folgende Werthe lieferten:

	Gefunden				Berechnet
	LXLIV	LXLV	LXLVI	LXLVII	für $C_{13}H_{32}N_2O_4.PtCl_6$
Pt	29,06	28,79	—	—	28,65 pCt.
C	—	—	22,74	—	22,57 -
H	—	—	4,74	—	4,63 -
N	—	—	—	4,27	4,05 -

Da ich anfänglich dem Körper eine einfachere Formel zuschrieb, insbesondere glaubte, die Formel müsse sich halbiren lassen, stellte ich mir wiederholte Male peinlichst gereinigte Präparate dar, die aber stets dieselben Analysenresultate zeigten. Es ist daher kein Zweifel, dass dem Körper die Formel $C_{13}H_{30}N_2O_4$ zukommt. Das salzsaure Salz dieses Ptomain $ClH, C_{13}H_{30}N_2O_4$, das zerfliesslich ist, verbindet sich ausser mit Platinchlorid nur noch mit Phosphormolybdänsäure, mit der es im reinen Zustande einen leicht löslichen krystallinischen Niederschlag eingeht, wel-

cher nach Zusatz von Ammoniak weiss wird. Ist dieses Chlorhydrat nicht ganz rein, so verharzt es sofort in Berührung mit Phosphormolybdänsäure, und auf Zusatz von Ammoniak zum Niederschlag tritt sofort intensive Blaufärbung auf. Mit Kalium-Wismuthjodid giebt dieses Chlorhydrat anfänglich ein amorphes, bald aber krystallinisch werdendes Präcipitat. Mit Ferricyankalium und Eisenchlorid färbt es sich langsam blau, möglicherweise auch noch durch minimale fremde Beimengungen bedingt, denn das einzig aus Alkohol umkrystallisirte Platinat lieferte ein Chlorhydrat, welches, mit obigen Reagentien zusammengebracht, sofort intensive Blaufärbung gab. Die durch Behandeln des Chlorhydrats mit frisch gefälltem Silberoxyd erhaltene reine Base ist gelb gefärbt und bildet einen stark alkalisch reagirenden Syrup, der gleichfalls die eben geschilderten Reactionen giebt, mit Ausnahme der Blaufärbung durch Ferricyankalium und Eisenchlorid.

Diese Base $C_{13}H_{30}N_2O_4$ ist jene Substanz, welche die Tetanusbakterien neben recht viel Ammoniak bilden und die bei Thieren den gleichen Symptomencomplex vermitteln, welchen wir beim Menschen als das Krankheitsbild des Tetanus zusammenfassen. Ich habe die Wirksamkeit dieser Base, welche ich Tetanin benenne, bei Mäusen, Fröschen und Meerschweinchen geprüft. Die Symptome sind die gleichen wie sie Nicolaier schildert, nur spielen dieselben sich zeitlich viel rascher ab, je nach der Menge des injicirten Giftes. Die freie Base scheint noch energischer zu wirken als das Chlorhydrat. Ist die injicirte Dosis relativ gross, — quantitative Bestimmungen über die wirksamen Mengen sollen später nachgeholt werden, — so folgen bald

die klonischen und tonischen Krämpfe in heftigster Intensität und führen dann zum Tode. Man kann deutlich bei jeder Vergiftung zwei Phasen unterscheiden. In der ersten werden die Thiere abgeschlagen, lethargisch und schwer beweglich, alsdann werden sie plötzlich unruhig, das Diaphragma beginnt sich energisch zu contrahiren, daher erscheint die Athmung frequenter, und nun beginnt die zweite Phase, in der vorzugsweise tonische, weniger aber klonische Krämpfe die Situation beherrschen. Der Tod erfolgt häufig unter der Einwirkung einer heftigen Krampfattacke. Nach geringeren Vergiftungsgaben bleiben bei Mäusen die Krämpfe oft ganz aus, doch sind die Symptome der ersten Phase wohl ausgeprägt und dauern oft 10—12 Stunden an, nachher erholen sich die Thiere wieder. Geringe Dosen afficiren Meerschweinchen garnicht. Auch Frösche scheinen merkwürdigerweise weniger empfindlich zu sein, wenigstens habe ich bei gleichen Gaben bei Mäusen die Vergiftungssymptome viel rascher in Scene treten sehen als bei den Kaltblütern. Letztere werden alsdann ganz starr und zeigen ausgesprochenen Opistothonus; bisweilen aber befällt die Thiere eine eigenthümliche Schlaffheit der Glieder, die dann nur zeitweise von heftigen Stössen durchzuckt werden; allmälig werden dieselben weniger intensiv und die Thiere gehen in diesem erschlafften Zustande langsam ein. Bei stark vergifteten Meerschweinchen kommen die für den Tetanus des Menschen so charakteristischen Stösse sowie der Opistothonus recht deutlich zu Augenschein. Selbstverständlich werde ich noch grössere Quantitäten von Tetanin darzustellen bestrebt sein, um seine chemischen und physiologischen Eigenschaften schärfer zu präcisiren.

F. Zur Kenntniss der Constitution der Ptomaine.

Die Erforschung der chemischen Natur der Ptomaine sowie ihrer Beziehung zu anderen Verbindungen, d. h. die Aufstellung einer rationellen Formel an Stelle der empirischen Formel, ist durchaus nothwendig. Sind wir über die innere Structur der Ptomaine unterrichtet, die nach Kenntniss der rationellen Formel sich von selbst ergiebt, so lässt sich hoffen, dass uns auch weiterer Einblick verschafft werde in das feinere Getriebe der Bakterien im Körper. Aus der Zusammensetzung und Aneinanderfügung der einzelnen Radikale in dem als abgeschlossenes Ganze sich uns präsentirenden Ptomain oder Toxin können wir in letzter Linie den Schluss ziehen, aus welchen complexen Organbestandtheilen die Bakterien die Bausteine entnehmen zum Aufbau der Producte ihrer Lebensäusserung. Ist dieses Gebiet dann auch erschlossen, so werden die so räthselhaften Krankheitserscheinungen in ihren letzten Ursachen klar vor Augen liegen. Dieser Grund bestimmte mich auch, allmälig diese scheinbar nur den Chemiker interessirenden Untersuchungen, die aber, wie ich eben auseinanderzusetzen mich bemühte, für den Arzt nicht minder wichtig sind, in Angriff zu nehmen. Selbstverständlich lassen sich derartige Aufgaben nur mit recht viel Material ausführen.

Von den von mir dargestellten basischen Producten, welche der chemischen Kraft der Bakterien entspringen, sind ihrer Constitution nach bekannt:

die einfachen organischen Ammoniake:

Methylamin,

Dimethylamin,
Trimethylamin,
Aethylamin,
Diäthylamin (Bocklisch),
Triäthylamin,
und die complexer zusammengesetzten Basen:
Cholin,
Neurin,
Muscarin,
Betain und
Methylguanidin.

Ich habe nun versucht, die Constitution jene Ptomaine festzusetzen, die in grösseren Quantitäten in meine Hände kamen. Es lagen vor Gemenge von Quecksilberdoppelsalzen des Cadaverin und Putrescin. Die schwerere Löslichkeit des Cadaverinquecksilberchlorids gegenüber dem Putrescinquecksilberchlorid ermöglichte die oberflächliche Trennung beider Substanzen. Nach Gewinnung der Chlorhydrate aus diesen Doppelverbindungen wurde durch Umkrystallisiren aus Alkohol eine weitere Reinigung erzielt. Das salzsaure Putrescin geht nicht in Alkohol hinein, während das salzsaure Cadaverin grösstentheils, falls der Alkohol nicht ganz absolut ist, sich darin löst. Alsdann wurden diese möglichst gereinigten Chlorhydrate mit Kali destillirt und das Destillat einer fractionirten Destillation unterworfen.

Das Cadaverin, welchem, wie aus den Analysen seines Pikrats und auch seiner anderen Doppelsalze hervorgeht, nur die empirische Formel $C_5H_{14}N_2$ zukommen kann, siedet bei 175° C., raucht an der Luft, zieht sehr begierig Kohlensäure an und zeigt eigenthümlichen Samengeruch. Einen Körper von der gleichen Zusammensetzung und glei-

chem Siedepunkt hat kürzlich Ladenburg durch Behandlung von Trimethylencyanür in heisser alkoholischer Lösung mittelst Natrium synthetisch dargestellt und als Pentamethylendiamin erkannt:

$$NH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — NH_2.$$

Eine Vergleichung der Doppelsalze ergab, soweit die Beschreibung der Ladenburg'schen Base erkennen lässt, vollkommene Identität des Cadaverin mit dem Pentamethylendiamin. Wird das Cadaverin mit Essigsäureanhydrid zusammengebracht, so erstarrt es, gleich wie Ladenburg vom Pentamethylendiamin beschreibt, sofort zu einem in Nadeln krystallisirenden Acetderivat. Die trockene Destillation des Chlorhydrats des Cadaverin habe ich unterlassen, da meines Erachtens nach sich genügend Anhaltspunkte ergeben haben, welche der Identität des Cadaverin mit dem Pentamethylendiamin das Wort reden. Zudem ist die Ueberführung des salzsauren Pentamethylendiamin in Piperidin durch Erhitzen mit so vielen Verlusten verbunden, dass mein geringer Vorrath zu dieser Manipulation nicht ausgereicht haben würde. Herr Prof. Ladenburg, dem ich eine Quantität reines Cadaverin übersandte, hatte die Freundlichkeit, die Identität desselben mit dem Pentamethylendiamin zu bestätigen. Aus dem mir von Seiten des Herrn Prof. Ladenburg darüber freundlichst zugestellten Bericht hebe ich nur den Passus hervor, welcher das Herrn Prof. Ladenburg gelungene Experiment der Ueberführung des von mir eingeschickten Cadaverin in Piperidin behandelt: „Trotz der kleinen mir zu Gebote stehenden Menge ist mir dies durch Anwendung der von mir früher (Ber. 18, 3100) angegebenen Methode vollständig gelungen. Die entstandene Iminbase hatte die bekannten Eigenschaften des Piperidin

und wurde speciell durch den Schmelzpunkt ihres Chlorhydrats, 237° (Piperidinchlorhydrat 234—236°), und des sehr schön krystallisirten Platindoppelsalzes, 194—195° (Piperidinplatinchlorid 195—196°), charakterisirt. Die Platinbestimmung in dem letzteren ergab 34,41 pCt. Pt, während die Formel 34,54 pCt. verlangt.“ Damit ist wohl endgültig der Schlussstein der Identitätserklärung des Cadaverin und Putrescin geliefert.

Der Umstand, dass Herr Prof. Ladenburg aus dem Pentamethylendiamin ein Quecksilberdoppelsalz mit 3 Mol. Hg erhielt, während Bocklisch eine solche Doppelverbindung mit 4 Mol. Hg gewann, erklärt sich vielleicht daraus, dass wir in alkoholischer, Herr Prof. Ladenburg nur in wässeriger Lösung operirten. Möglicherweise existiren mehrere Quecksilberdoppelsalze, da wir solche in Nadeln und in Blättchen krystallisirend erhielten. Mit der Untersuchung derselben sind wir jetzt beschäftigt. Die von uns anfänglich beobachtete schwache Blaufärbung des Cadaverin mit Ferricyankalium und Eisenchlorid rührt sicher von minimalen Beimengungen jener oben (cfr. Methodik) geschilderten eiweissartigen Substanz her. Reines Cadaverin zeigt ebenso wenig wie Pentamethylendiamin (Ladenburg) die Blaufärbung.

Uebrigens sind das reine Cadaverin sowie das reine Putrescin optisch inactiv.

Nach früheren Versuchen glaubte ich mit grosser Wahrscheinlichkeit das Putrescin als dimethylirtes Aethylendiamin ansprechen zu dürfen. Und zwar drängte zu dieser Auffassung der Umstand, dass die salzsaure Base beim Erhitzen mit salpetrigsaurem Kali in concentrirter wässeriger Lösung ein durch Aether extrahirbares Oel lieferte, das mit

Phenol und Schwefelsäure die Liebermann'sche Nitrosoreaction gab. Zum Entscheid der Frage nach der Constitution des Putrescin, das entweder ein Butylendiamin (Tetramethylendiamin) oder das bereits erörterte secundäre Diamin sein konnte, wurden folgende Experimente vorgenommen:

Zunächst stellte ich mir reines Putrescin von constantem Siedepunkte dar. Durch einfache fractionirte Destillation lässt sich die freie Base nur sehr schwer vom Wasser befreien. Allem Anschein nach bildet diese Base gleich wie das Aethylendiamin ein Hydrat; wenigstens gelang es mir erst durch Destillation mit metallischem Natrium, ein wasserfreies Product zu erzeugen, das bei 156—157 ° C. siedet und dann zu Blättchen erstarrt. Das freie Putrescin geht ebenso wie das freie Cadaverin nur sehr schwer in Aether über. Wenn nun das Putrescin als ein Butylendiamin und somit als ein Homologes des Cadaverin zu betrachten wäre, so müsste durch erschöpfende Behandlung mit Jodmethyl eine Ammoniumbase entstehen, bei der sechs Methylradikale in das Molekül eingetreten sind.

5 Grm. reines Putrescin wurden in Methylalkohol gelöst und mit der berechneten Menge Jodmethyl unter fortwährendem Abkühlen versetzt, alsdann das Reactionsproduct eine Stunde lang am Rückflusskühler erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die berechnete Menge Natriumhydrat in methylalkoholischer Lösung zur Zersetzung des Jodür hinzugefügt und nochmals etwas mehr als 2 Moleküle Jodmethyl eingetragen. Nach Beendigung der Reaction wurde das Product der Destillation mit Natriumhydrat unterworfen und das Destillat von Neuem mit Methyljodid versetzt und zur Mässigung der Reaction mit kaltem Wasser abgekühlt. Nach abermaligem Erhitzen am Rückflusskühler wurde nach

dem Erkalten der Methylalkohol vom auskrystallisirten Jodid abgegossen und das Jodid mit feuchtem Silberoxyd zerlegt. Die so gewonnene freie Base krystallisirt nach dem Eindampfen in langen Prismen, das daraus dargestellte Chlorhydrat in leicht löslichen Nädelchen. Dieses Chlorhydrat gab folgende Reactionen:

Platinchlorid	Octaeder, ziemlich leicht löslich.
Goldchlorid.	schwer lösliche Krystalle von octaedrischer Form.
Phosphormolybdänsäure	gelbe } krystallinische
Phosphorwolframsäure	weisse } Fällung.
Kaliumquecksilberjodid	Prismen.
Kaliumwismuthjodid	braunrothe amorphe Fällung.
Jodjodkalium	Jodausscheidung.
Jodhaltige Jodwasserstoffsäure	Jodausscheidung.
Kaliumferrocyanür	gelbliches amorphes Präcipitat.
Pikrinsäure	Nadeln.
Quecksilberchlorid in wässeriger Lösung	schwer lösliche Nadeln.

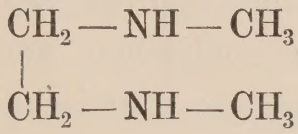
Die Analyse des Goldsalzes ergab:

Gefunden	Berechnet
LXLVIII	für $C_8H_{22}N_2.2AuCl_4$
Au 47,58	47,81 pCt.

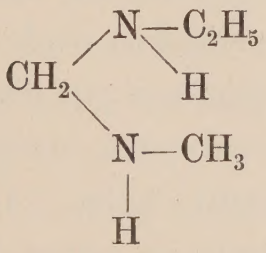
Es waren also vier Methylgruppen eingetreten. Auf diese analysirte Base wurde nochmals überschüssiges Jodmethyl zwei Stunden lang einwirken gelassen und dieses Reactionsproduct wieder in das Goldsalz übergeführt und

analysirt. Dasselbe enthielt 47,55 pCt. Au und erwies sich somit identisch mit dem vorher geschildert Product.

Aus diesen Versuchen geht nun hervor, dass das Putrescin keine primäre Base, sondern ein Imid ist, da nur vier Methylgruppen in die Ammoniakreste einzuführen sind. Diese Substanz ist somit kein Butylendiamin und also nicht homolog dem Cadaverin. Aus dem Umstande, dass das Putrescin eine Nitrosoverbindung giebt, folgt, dass dasselbe nur nach einer der folgenden Formeln construirt sein kann. Entweder ist es ein dimethylirtes Aethylendiamin:



oder es ist ein Methyl-Aethyl-Methylendiamin von etwa nachstehender Structur:



Die synthetische Darstellung dieser Substanzen und ein Vergleich derselben mit dem aus den Fäulnissgemengen dargestellten Putrescin wird darüber noch Auskunft geben.

Von welchen Organtheilen nun die Bakterien das Ammoniak und die Kohlenwasserstoffe der Aethylenreihe abbrechen und wie sie dasselbe wieder mit einander verschmeissen, wird sich wohl später auch noch feststellen lassen.

Von physiologischem Interesse ist nun die Thatsache, dass die Diamine, welche von mir als Ptomaine recognoscirt

wurden, grösstentheils (mit Ausnahme der Base von der Zusammensetzung des Aethylendiamin $C_2H_4(NH_2)_2$) ungiftig sind. Ladenburg wandelte aber das Pentamethylendiamin durch rasche Destillation seines Chlorhydrats in das giftige (Fliess) Piperidin ($C_5H_{11}N$) um. Obwohl ich selbst dem Piperidin weder innerhalb noch ausserhalb des Organismus bei meinen Untersuchungen begegnet bin, so lässt sich doch vorläufig nicht der Gedanke von der Hand weisen, dass einfache Abspaltungen von Ammoniak aus dem Pentamethylendiamin (Cadaverin) und dadurch Ueberführung der ungiftigen Substanz in eine giftige sich auch vermöge der Action lebender Kräfte vollziehen kann, und dass somit wieder durch ganz einfache chemische Processe aus ungiftigen Organtheilen giftige Producte entstehen werden.

Dass in der That durch ganz einfache Anlagerung von bestimmten Radikalen die Wirkung an und für sich indifferenter Substanzen total verändert wird, zeigen physiologische Versuche, die ich mit dem von mir aus dem Putrescin durch Substitution von Methylradikalen dargestellten tetramethylirten Putrescin angestellt habe. Dieses tetramethylirte Putrescin ist im Gegensatz zu seiner Muttersubstanz enorm giftig. Und zwar äussert sich der Vergiftungseffect in ähnlicher Weise, wie ihn Glause und Luchsinger für alle Ammoniumbasen eruiren konnten und wie er in typischer Weise nach Vergiftungen mit Muscarin sich äussert, jener Vergiftungsmodus, der von Schmiedeberg und seinen Schülern eingehend studirt worden ist. Die Thiere (weisse Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen) bieten die gleichen Vergiftungserscheinungen dar, wie ich sie früher nach Incorporirung der Vinylbase (Neurin) geschildert habe. Abundante Speichelsecretion, Dyspnoe; anfänglich Zunahme,

später Abnahme der Athemfrequenz, Pupillenverengerung, Lähmung der Glieder- und Rumpfmusculatur, vermehrte Action der Darmperistaltik, Samenerguss und Harnträufeln, gegen das Lebensende hin heftige klonische Krämpfe. Bei Mäusen und Meerschweinchen folgen übrigens die Krämpfe alsbald nach der Einverleibung des Giftes in kurzen Intervallen rasch auf einander, so dass dieser Symptomencomplex gegenüber den übrigen Vergiftungserscheinungen sich sehr in den Vordergrund schiebt.

Auf die Genese mancher Ptomaine dürfte auch die Art der synthetischen Darstellung gewisser künstlicher Alkaloide durch Tanret ein Licht zu werfen geeignet sein. Tanret stellte durch Einwirkung von Ammoniak auf Zucker künstliche Alkaloide dar, und zwar Diamine ($C_{12}H_8N_2$ und $C_{14}H_{10}N_2$); in gleicher Weise können nun auch durch Erhitzen unter Druck aus Ammoniaksalzen mit organischen Säuren Alkaloide gebildet werden. Auch die mir allerdings nur im Auszuge zugänglichen Arbeiten von L. Niemilowicz, welche unter Leitung von Prof. v. Barth vorgenommen wurden, dürften für unseren Gegenstand von Bedeutung sein. Niemilowicz erhielt durch Einwirkung von Trimethylamin auf Monochloraceton eine als Koprinchlorid bezeichnete Verbindung $C_6H_{16}NOCl$, sowie durch die Reaction von Trimethylamin auf die äquivalente Menge von symmetrischem Dichlorhydrin eine Sepinchlorid genannte Base $C_6H_{15}NOCl$, und durch Einwirkung von 2 Mol. Trimethylamin auf 1 Mol. Dichlorhydrin einen mit der Bezeichnung Aposepinchlorid ($C_9H_{24}N_2OCl$) belegten Körper. Das Interesse für die zuerst erwähnte von diesen Verbindungen wird noch durch den Umstand gesteigert, dass dieselbe nach Versuchen von G. Exner curareähnliche Wirkung besitzt,

gleich wie manche der von mir dargestellten cholinartigen Verbindungen, die ja mit den von Niemilowicz erhaltenen Körpern in gewissen Beziehungen stehen. Es lässt sich hoffen, dass auch auf dem von jenen Forschern betretenen Wege die Genese dieser für die theoretische und praktische Medicin so wichtigen Substanzen allmälig klargelegt wird.

G. Schlussbemerkungen.

Die von mir zur Darstellung der Ptomaine benutzten Methoden dürften auch zur Isolirung der den Mediciner interessirenden wirksamen Principien mancher Pflanzen gute Dienste leisten.. Besonders habe ich hier im Auge das Secale cornutum, die Morcheln und Jequiritykörner. Die bisher aus diesen Droguen dargestellten wirksamen Präparate sind nur in der Form von syrupösen Massen erhältlich gewesen, bieten daher den chemischen Anschauungen gemäss keine Garantie der Reinheit und können wohl nur als dankbare Vorversuche anzusehen sein.

Vorläufig habe ich nur das für uns Mediciner wegen seiner Heilpotenzen so wichtige Secale cornutum berücksichtigen können. Es standen mir einige Kilo Mutterkorn vorjähriger Ernte, die aber nur noch wenig wirksam waren, zur Verfügung. Trotzdem verarbeitete ich diese Substanz, da auch nach dem Auffinden ungiftiger Basen sich erwarten liess, für die Erforschung der eventuell wirksamen Alkaloide gewisse Handhaben zu besitzen. Von dergleichen unwirksamen krystallinischen basischen Körpern sind,

wie auch aus der Zusammenstellung von Kobert in seiner vor einiger Zeit erschienenen Abhandlung über die Bestandtheile des Mutterkorns hervorgeht, bis jetzt dargestellt worden:

1. Trimethylamin, gefunden von Walz;
2. ein von Schmiedeberg abgeschiedenes Alkaloid, das nicht näher studirt worden ist;
3. das sogenannte Ergotinin von Tanret.

Aus dem Quecksilberchloridniederschlage des nach obigen Methoden behandelten Secale cornutum erhielt ich ein schwer lösliches, in Würfeln krystallisirendes Golddoppelsalz, das der Analyse gemäss wie das Cholin zusammengesetzt ist.

	Gefunden			Berechnet
	C	CI	CII	für $C_5H_{14}NOAuCl_4$
Au	44,56	—	—	44,45 pCt.
C	—	13,68	—	13,54 -
H	—	3,20	—	3,16 -
N	—	—	2,92	3,16 -

Dieses Goldsalz zersetzte sich bei 240° C., während das aus thierischen Bestandtheilen dargestellte Cholingolddoppelsalz sich bei 249° C. zersetzt. Das aus dem Secale cornutum von mir dargestellte Cholin scheint nicht identisch mit dem gewöhnlichen zu sein, wenigstens krystallisirt sein Platindoppelsalz nicht in der gewöhnlichen Form, sondern ebenfalls in Würfeln, und sein Chlorhydrat sind lange Nadeln, die an der Luft nicht zerfliessen. Möglicherweise ist der vorliegende Körper ein Isocholin.

Aus den Cholinlaugen wurde noch ein leicht lösliches Golddoppelsalz, in Blättchen krystallisirend, mit einem Gold-

gehalt von 43,08 pCt. gewonnen, vielleicht eine Doppelverbindung des Oxycholin.

Die auf Koch's Methoden fussende bakteriologische Forschung, welche jetzt allerorts mit regem Eifer gepflegt wird, häuft immer mehr und mehr Thatsachen an, welche beweisen, dass die vegetativen Functionen der Menschen und Thiere, ähnlich wie die der Gebilde der Pflanzenwelt, deren Krankheiten fast ausnahmslos schon seit langer Zeit als durch Pilze bedingt anerkannt worden sind, am allerhäufigsten durch die Invasion parasitärer Organismen gefährdet werden. Das unheimliche Treiben jener deletären Eindringlinge muss sich aber in erster Linie, wie bereits oben erwähnt, durch chemische Umsetzungen verrathen. Sind nun die Producte jener perversen Gährungen mit giftigen Eigenschaften begabt, wie ich sie aus den Fäulnissgemengen und bei dem Studium der chemischen Lebensvorgänge der Typhus- und der allerdings mit anderen Bakterien untermengten Tetanusmikrobie als chemische Individuen darstellen konnte, so wird die durch Bakterien vermittelte Krankheit uns in manchen ihrer Symptome direct als Vergiftung imponiren. In der That sprechen auch viele klinische Erfahrungen zu Gunsten dieser Anschauung. Bereits früher hatte ich wahrgenommen, dass bei gewissen Krankheiten, Scarlatina, Diphtheritis, Erysipelas faciei und manchen Fällen von Pyämie die Ausfuhr von aromatischen Fäulnissproducten, insbesondere die des Phenol durch den Urin erheblich gesteigert ist. Ich glaubte deshalb derartige Krankheiten als „Fäulnisskrankheiten" bezeichnen zu dürfen. Denn hier müssen abnorme Gährun-

gen — als eine solche ist wohl auch der Fäulnissprocess anzusehen — im kranken Organismus sich abspielen, und wird es sich gewiss verlohnen, bei solchen Krankheiten nach etwa ausgeschiedenen Ptomainen im Urin und den Fäces zu fahnden. Wenn ich auch in den Fleischculturen der als Träger der Eiterung bei pyämischen Krankheiten vielfach betheiligten Mikrokokken (Staphylococcus pyogen. aur. R. und Streptococcus pyogenes R.) Toxine nicht fand, sondern nur Ammoniak und Trimethylamin, welche vielleicht in statu nascendi reizend wirken können, so ist damit nicht gesagt, dass diesen Bakterien die Fähigkeit abgeht, dergleichen giftige Ptomaine zu bilden. Es sind eben vorläufig noch lange nicht die Bedingungen bekannt, welche zur Entstehung von Ptomainen ausserhalb des Körpers Anlass geben. Abgesehen von der Natur der Nährsubstrate und abgesehen von dem freien oder beschränkten Zutritt von Luftsauerstoff zu den Culturen, sind hier noch mancherlei Momente ausschlaggebend, die vorläufig sich nicht übersehen lassen. Die Kenntniss der Ursachen, welche zur Immunität sowie zum Absterben der Bakterien führen, wird auch hier den Wegweiser abgeben. Möglicherweise spielt auch die Symbiose von Bakterien bei der Production mancher Ptomaine eine Rolle. Wenn gewisse chemische Substanzen, hoher Druck und hohe Temperaturen, ja selbst directes Sonnenlicht, wie Duclaux jüngst gefunden, lähmend oder gar vernichtend auf die Energie der davon betroffenen Bakterien zurückwirken, so werden auch hierdurch die chemischen Lebensäusserungen derselben wesentlich beeinflusst werden. Doch sind, wie ich mich selbst überzeugte, die verschiedenen Farben des Sonnenspectrum ohne Einfluss auf die chemische Energie der Bakterien. So

erleidet die Farbstoffproduction des Mikrococcus prodigiosus, des Coccus des grünen Eiters, der schwarzen und der rosa Hefe keine Einbusse, unter welcher Hälfte des Spectrum man diese Pilze auch immer züchtet. Auch der Milzbrandbacillus gedeiht gleich gut unter der gelben und blauen Zone des Spectrum und behält dabei stets seine virulenten Eigenschaften.

Meine Untersuchungen über die Ptomaine pathogener Bakterien gedenke ich fortzusetzen.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

Analytische Belege.

Die Analysen wurden nach den in den früheren Monographien beschriebenen Methoden ausgeführt.

Ad A.

I. 0,2072 g Substanz gaben 0,0660 g Pt = 31,85 pCt. (cfr. Ueber Ptomaine, S. 77).
II. 0,3046 g Substanz gaben 0,0967 g Pt = 31,74 pCt.
III. 0,2136 g Substanz gaben 0,0678 g Pt = 31,74 pCt.
IV. 0,3443 g Substanz gaben 0,1096 g Pt = 31,84 pCt.
V. 0,3052 g Substanz gaben 0,0967 g Pt = 31,68 pCt.

Ad C. I.

VI. 0,2346 g Substanz gaben 0,0898 g Pt = 38,27 pCt.
VII. 0,1996 g Substanz gaben 0,0587 g Pt = 29,39 pCt.
VIII. 0,4433 g Substanz gaben 0,3517 g CO_2 = 21,64 pCt. C und 0,1800 g H_2O = 4,51 pCt. H.
IX. 0,2642 g Substanz gaben 0,4386 g CO_2 = 45,27 pCt. C und 0,0951 g H_2O = 3,99 pCt. H.
X. 0,2010 g Substanz gaben V = 26,4 ccm bei B = 758,5 mm und T = 17,7 ° C., also N = 15,17 pCt.

Ad C. II.

XI. 0,1976 g Substanz gaben 0,0806 g Au = 40,78 pCt.

XII. 0,4305 g Substanz gaben 0,2733 g CO_2 = 17,31 pCt. C und 0,1443 g H_2O = 3,72 pCt. H.

XIII. 0,3772 g Substanz gaben V = 9,2 ccm bei B = 760,5 mm und T = 18,3° C., also N = 2,85 pCt.

XIV. 0,2283 g Substanz gaben 0,0673 g Pt = 29,47 pCt.

XV. 0,1150 g Substanz gaben 0,0340 g Pt = 29,56 pCt.

XVI. 0,3915 g Substanz gaben 0,3066 g CO_2 = 21,36 pCt. C und 0,1513 g H_2O = 4,29 pCt. H.

XVII. 0,3260 g Substanz gaben V = 11,4 ccm bei B = 769,5 mm und T = 14,5° C., also N = 4,17 pCt.

XVIII. 0,2368 g Substanz gaben 0,2763 g CO_2 = 31,82 pCt. C und 0,0839 g H_2O = 3,93 pCt. H.

XIX. 0,1845 g Substanz gaben V = 44,2 ccm bei B = 750 mm und T = 16,5° C., also N = 27,53 pCt.

XX. 0,2175 g Substanz gaben 0,1041 g Au = 47,84 pCt.

XXI. 0,3986 g Substanz gaben 0,0850 g CO_2 = 5,81 pCt. C und 0,0765 g H_2O = 2,13 pCt. H.

XXII. 0,3100 g Substanz gaben = 27 ccm bei B = 762 mm und T = 18° C., also N = 10,09 pCt.

XXIII. 0,2237 g Substanz gaben 0,0982 g Au = 43,89 pCt.

XXIV. 0,2470 g Substanz gaben 0,1076 g Au = 43,56 pCt.

XXV. 0,2915 g Substanz gaben V = 24 ccm bei B = 760,5 mm und T = 24,25° C., also N = 9,22 pCt.

XXVI. 0,2044 g Substanz gaben 0,2620 g CO_2 = 34,96 pCt. C und 0,0590 g H_2O = 3,20 pCt. H.

XXVII. 0,1815 g Substanz gaben V = 39,4 ccm bei B = 758 mm und T = 23° C., also N = 24,40 pCt.

Ad C. III.

XXVIII. 0,1845 g Substanz gaben 0,0699 g Pt = 37,88 pCt.

XXIX. 0,2165 g Substanz gaben 0,0817 g Pt = 37,73 pCt.

XXX. 0,1553 g Substanz gaben 0,0585 g Pt = 37,66 pCt.

XXXI. 0,3212 g Substanz gaben 0,0416 g CO_2 = 12,10 pCt. C und 0,1125 g H_2O = 3,89 pCt. H.

XXXII. 0,2829 g Substanz gaben V = 13,2 ccm bei B = 774 mm und T = 18° C., also N = 5,48 pCt.

XXXIII. 0,2880 g Substanz gaben 0,1447 g Au = 50,23 pCt.

XXXIV. 0,7700 g Substanz gaben 0,2156 g CO_2 = 7,63 pCt. C und 0,1458 g H_2O = 2,08 pCt. H.

XXXV. 0,1831 g Substanz gaben 0,0720 g Pt = 39,32 pCt.

XXXVI. 0,2302 g Substanz gaben 0,0905 g Pt = 39,31 pCt.

XXXVII. 0,1929 g Substanz gaben 0,075 g Pt = 39,34 pCt.

XXXVIII. 0,4499 g Substanz gaben 0,1543 g CO_2 = 9,76 pCt. C und 0,1271 g H_2O = 3,18 pCt. H.

XXXIX. 0,1971 g Substanz gaben V = 9,8 ccm bei B = 751 mm und T = 19° C., also N = 5,63 pCt.

XL. 0,1860 g Substanz gaben 0,0699 g Pt = 37,58 pCt.

XLI. 0,2085 g Substanz gaben 0,0664 g Pt = 31,84 pCt.

XLII. 0,2473 g Substanz gaben 0,0788 g Pt = 31,86 pCt.

XLIII. 0,4240 g Substanz gaben 0,2994 g CO_2 = 19,25 pCt. C und 0,1856 g H_2O = 4,86 pCt. H.

XLIV. 0,2670 g Substanz gaben 0,0992 g Pt = 37,16 pCt.

XLV. 0,3063 g Substanz gaben 0,1284 g Pt = 41,91 pCt.

XLVI. 0,1986 g Substanz gaben 0,0776 g Pt = 39,08 pGt.

XLVII. 0,2592 g Substanz gaben 0,0986 g Pt = 38,04 pCt.

XLVIII. 0,2578 g Substanz gaben 0,0986 g Pt = 38,25 pCt.

XLIX. 0,4730 g Substanz gaben 0,2009 g CO_2 = 11,58 pCt. C und 0,1472 g H_2O = 3,45 pCt. H.

L. 1,9524 g Substanz gaben 1,4400 g HgS = 63,56 pCt.
LI. 0,2570 g Substanz gaben 0,1325 g Au = 51,47 pCt.
LII. 0,4817 g Substanz gaben 0,1098 g CO_2 = 6,22 pCt. C und 0,0901 g H_2O = 2,07 pCt. H.
LIII. 0,1943 g Substanz gaben 0,0970 g Au = 49,92 pCt.
LIV. 0,2792 g Substanz gaben 0,1382 g Au = 49,49 pCt.
LV. 0,4884 g Substanz gaben 0,1600 g CO_2 = 8,93 pCt. C und 0,1150 g H_2O = 2,61 pCt. H.
LVI. 0,2606 g Substanz gaben 0,1085 g Pt = 41,63 pCt.
LVII. 0,5936 g Substanz gaben 0,1070 g CO_2 = 4,92 pCt. C und 0,1407 g H_2O = 2,63 pCt. H.
LVIII. 0,2275 g Substanz gaben 0,0650 g Pt = 28,57 pCt.
LIX. 0,2479 g Substanz gaben 0,0708 g Pt = 28,56 pCt.
LX. 0,4133 g Substanz gaben 0,3380 g CO_2 = 22,34 pCt. C und 0,1734 g H_5O = 4,66 pCt. H.
LXI. 0,2674 g Substanz gaben 0,1032 g Pt = 38,49 pCt.
LXII. 0,2182 g Substanz gaben einen Wasserverlust von 0,0100 g = 4,51 pCt. H_2O.
LXIII. 0,2182 g Substanz gaben 0,1079 g Au = 51,82 pCt.
LXIV. 0,2757 g Substanz gaben 0,1155 g Pt = 41,90 pCt.
LXV. 0,1679 g Substanz gaben 0,0798 g Au = 47,53 pCt.
LXVI. 0,4706 g Substanz gaben 0,1902 g CO_2 = 11,02 pCt. C und 0,1348 g H_2O = 3,18 pCt. H.
LXVII. 0,3732 g Substanz gaben V = 10,4 ccm bei B = 750 mm und T = 16,5° C., also N = 3,20 pCt.
LXVIII. 0,1558 g Substanz gaben 0,0600 g Pt = 38,51 pCt.
LXIX. 0,1720 g Substanz gaben 0,0872 g Au = 50,70 pCt.
LXX. 0,2105 g Substanz gaben 0,2706 g CO_2 = 35,06 pCt. C und 0,0693 g H_2O = 3,65 pCt. H.
LXXI. 0,1607 g Substanz gaben V = 29,4 ccm bei B = 760 mm und T = 25° C., also N = 20,41 pCt.

LXXII. 0,2044 g Substanz gaben 0,2730 g CO_2 = 36,43 pCt. C und 0,0738 g H_2O = 4,01 pCt. H.

LXXIII. 0,1367 g Substanz gaben V = 24,4 ccm bei B = 756 mm und T = 26° C., also N = 19,71 pCt.

LXXIV. 0,1812 g Substanz gaben 0,0755 g Pt = 41,66 pCt.

LXXV. 0,2112 g Substanz gaben 0,0878 g Pt = 41,57 pCt.

Ad D.

LXXVI. 0,1809 g Substanz gaben 0,0756 g Au = 41,79 pCt.

LXXVII. 0,0822 g Substanz gaben 0,0343 g Au = 41,72 pCt.

LXXVIII. 0,7272 g Substanz gaben 0,4149 g CO_2 = 15,55 pCt. C und 0,2162 g H_2O = 3,3 pCt. H.

LXXIX. 0,3582 g Substanz gaben V = 10 ccm bei B = 759,5 mm und T = 16,25° C., also N = 3,25 pCt.

LXXX. 0,2141 g Substanz gaben 0,0922 g Au = 43,06 pCt.

LXXXI. 0,4643 g Substanz gaben 0,2254 g CO_2 = 13,24 pCt. C und 0,1225 g H_2O = 2,93 pCt. H.

LXXXII. 0,3986 g Substanz gaben V = 9,6 ccm bei B = 770 mm und T = 13° C., also N = 2,98 pCt.

LXXXIII. 0,2418 g Substanz gaben 0,1188 g Au = 49,13 pCt.

LXXXIV. 0,1939 g Substanz gaben 0,0867 g Au = 44,71 pCt.

LXXXV. 0,1540 g Substanz gaben V = 27,14 ccm bei B = 754 mm und T = 21° C., also N = 20,06 pCt.

LXXXVI. 0,2100 g Substanz gaben 0,1073 g Au = 51,10 pCt.

LXXXVII. 0,2083 g Substanz gaben 0,1028 g Au = 49,34 pCt.

Ad E. II.

LXXXVIII. 0,1698 g Substanz gaben 0,0846 g Au = 49,53 pCt.

Ad E. III.

LXXXIX. 0,1972 g Substanz gaben 0,0800 g Au = 40,56 pCt.

LXL. 0,1888 g Substanz gaben 0,0770 g Au = 40,78 pCt.
LXLI. 0,4080 g Substanz gaben 0,2600 g CO_2 = 17,38 pCt. C und 0,1415 g H_2O = 3,85 pCt. H.
LXLII. 0,2728 g Substanz gaben V = 7 ccm bei B = 760 mm und T = 17,3° C., also N = 2,97 pCt.

Ad E. IV.

LXLIV. 0,0984 g Substanz gaben 0,0286 g Pt = 29,06 pCt.
LXLV. 0,2153 g Substanz gaben 0,0620 g Pt = 28,79 pCt.
LXLVI. 0,3082 g Substanz gaben 0,2570 g CO_2 = 22,74 pCt. C und 0,1315 g H_2O = 4,74 pCt. H.
LXLVII. 0,3155 g Substanz gaben V = 11,8 ccm bei B = 762 mm und T = 21° C., also N = 4,27 pCt.

Ad F.

LXLVIII. 0,2839 g Substanz gaben 0,1351 g Au = 47,58 pCt.
LXLIX. 0,2658 g Substanz gaben 0,1264 g Au = 47,55 pCt.

Ad G.

C. 0,2363 g Substanz gaben 0,1053 g Au = 44,56 pCt.
CI. 0,4161 g Substanz gaben 0,2055 g CO_2 = 13,68 pCt. C und 0,1204 g H_2O = 3,2 pCt. H.
CII. 0,3390 g Substanz gaben V = 8,8 ccm bei B = 758 mm und T = 22,6° C., also N = 2,92 pCt.
CIII. 0,2105 g Substanz gaben 0,0907 g Au = 43,08 pCt.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

Literatur.

Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfniss des Organismus. Berlin, Hirschwald, 1885.

Boussingault, Compt. rend.

Nencki, Bericht der deutschen chemischen Gesellschaft, 1884, S. 2605.

— Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei der Fäulniss mit Pancreas. Bern 1876.

— Zur Geschichte der basischen Fäulnissproducte. Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 26, S. 47 (Jahrg. 1882).

Duclaux, Compt. rend., 1885.

Schloesing u. Müntz, Ibid. 1879.

Frank, B., Berichte der deutsch. botan. Gesellsch., 1885, Bd. III, Heft 4 u. 11.

Fitz, Berichte der deutsch. chem. Gesellsch., 1882 u. 1884.

Brown, Adrian J., Sitzungsberichte der Chemical Society von 1886.

Brieger, Ueber Ptomaine. Berlin, Hirschwald, 1885.

— Weitere Untersuchungen über Ptomaine. Berlin, Hirschwald, 1885.

— Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 9, S. 1.

— Deutsche med. Wochenschr., 1885, No. 53.

— Berliner klin. Wochenschr., 1886, No. 10.

— Zeitschr. f. klin. Med., Bd. III, Heft 3, und Bd. XI, Heft 2 u. 3.

Brieger u. Ehrlich, Berliner klin. Wochenschr., 1882, No. 44.

Hueppe, Deutsche med. Wochenschr., 1884, No. 48—50.

Lewkowitsch, Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., 1883, S. 1586 und 2722.

Baumann, Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., Bd. IX, S. 54, 1715, 1389, 1747.

Baumann u. Gergens, Pflüger's Archiv, Bd. XII, S. 205.

Gautier, E. J. Armand, Sur les alcaloides derivés de la destruction bactérienne ou physiologique des tissus animaux. Paris 1886. Masson (Académie de médecine).

Kossel, Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XVIII, S. 79 und 1828.

— Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. X, S. 205.

Salomon, Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XVI, S. 195, und Bd. XVIII, S. 3406; cfr. auch Zeitschr. f. klin. Med., 1884, Bd. VII, Suppl., S. 63.

Baginsky, A., Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. VIII, S. 395.

Vaughan, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. VIII, S. 146.

Hoffa, Die Natur des Milzbrandgiftes. Wiesbaden 1886, Bergmann.

Bogosslowsky, Archiv f. Anat. u. Physiol. von Du Bois-Reymond, 1872, S. 347 (s. daselbst die diesbezügl. Literatur).

Taylor, On poissons. London 1875. p. 533.

Schmidtmann, Wilhelmshavener Tageblatt vom 20. October 1885.

Virchow, Berliner klin. Wochenschr., 1885, No. 48.

— Virchow's Archiv, Bd. CIV, S. 161.

Lohmeyer, Virchow's Archiv, Bd. CIV, S. 169.

Möbius, Kieler Zeitung vom 17. December 1885.

Schulze, Franz Eilhard, Virchow's Archiv, Bd. CIV, S. 171.

v. Martens, E., Virchow's Archiv, Bd. CIV, S. 174.

Wolff, M., Virchow's Archiv, Bd. CIV, S. 180.

— Ibid., Bd. CIII, S. 187.

Salkowski, Virchow's Archiv, Bd. CII, S. 578.

Scheibler, Bericht der deutschen chemisch. Gesellschaft, Bd. III, S. 155.

Liebreich, Bericht der deutschen chemisch. Gesellschaft, Bd. III, S. 161.

Nicolaier, Deutsche med. Wochenschr., 1884, N. 52.

Ladenburg, Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XVIII, S. 2956 u. 3100.

Fliess, Archiv f. Anat. u. Phys., 1882, S. 111, und 1883, S. 190; Inaug.-Dissert., 1883, Berlin-Leipzig.
Tanret, Compt. rend., 1885, S. 1540.
Niemilowicz, L., Wiener Akademie der Wissensch., Sitzung vom 20. Mai 1886.
Glause u. Luchsinger, Fortschr. d. Med., 1884 S. 276.
Schmiedeberg u. Koppe, Das Muscarin. Leipzig 1869.
Kobert, Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. XVIII, S. 316.
Duclaux, Compt. rend., Tome 101, No. 5.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.

Druckfehlerberichtigung.

Lies S. 100 Zeile 8 von oben Pentamethylendiamin anstatt Putrescin.

R 3263

Ueber

PTOMAINE

von

Professor Dr. L. Brieger,
Assistent der ersten med. Universitäts-Klinik in Berlin.

Berlin, 1885.
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.

18 AG 11